

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

ANNÉE 1966 — N° 192

ASSOCIATION GROSSESSES
et
PORPHYRIE AIGUE INTERMITTENTE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 13 DÉCEMBRE 1966

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

COSENTINO Jean-Louis

Interne des Hôpitaux de Lyon

Ancien Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 10 Août 1941 à TUNIS (Tunisie)



IMPRIMERIE DES BEAUX-ARTS
J. TIXIER & FILS, 19, RUE ROUX-SOIGNAT, LYON

1966

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

ANNÉE 1966 — N° 192

**ASSOCIATION GROSSESSES
et
PORPHYRIE AIGUE INTERMITTENTE**

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 13 DÉCEMBRE 1966

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

COSENTINO Jean-Louis

Interne des Hôpitaux de Lyon

Ancien Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 10 Août 1941 à TUNIS (Tunisie)



IMPRIMERIE DES BEAUX-ARTS
J. TIXIER & FILS, 19, RUE ROUX-SOIGNAT, LYON

1966



PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyens honoraires :

MM. J. LEPINE

H. HERMANN

Membre de l'Institut.

Correspondant de l'Institut.

Doyen :

J.F. CIER

Assesseurs : MM. M. LEVRAT
J. DORCHE

Conseiller Administratif :

M. H. PRUVOST

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. PATEL, LÉPINE, TRILLAT, GARIN, GATÉ, MARTIN,
GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET, HERMANN, ROCHET,
POLLOSSON, ENSELME, WERTHEIMER, SARROUY

PROFESSEURS

MM. CIBERT J.	Clinique urologique
PONTHUS P. (détaché à Beyrouth)	Physique biologique
CHAMBON M.	Chimie Organique et Toxicologie
PAUPERT-RAVAULT F.	Clinique médicale B
FROMENT R.	Clinique et Prophylaxie cardio-vasculaires
CROIZAT P.	Clinique médicale C
MALLET-GUY P.	Clinique chirurgicale A
REVOL L.	Pharmacie galénique
PIGEAUD H.	Clinique obstétricale
BOURRET J.	Médecine du Travail
LEVRAT M.	Clinique médicale A
SOHIER R.	Bactériologie
NETIEN G.	Botanique et cryptogamie
BERTRAND P.	Clinique chirurgicale C
BADINAND A.	Chimie analytique pharmaceutique
DREVON B.	Pharmacie chimique et pharmacologie
ROCHE L.	Médecine légale et déontologie
COUDERT J.	Parasitologie et Pathologie exotique
MOUNIER-KUHN P.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie et d'audio-phonologie
PAUFIQUE L.	Clinique ophtalmologique
THIERS H.	Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie
BRUN J.	Clinique Pneumophtisiologie
CREYSSEL J.	Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique
DARGENT M.	Clinique carcinologique
BERGER M. (1)	Physique nucléaire appliquée à la Médecine
GUICHARD A.	Anatomie pathologique
GIRARD P.	Pathologie générale et expérimentale
GIRARD M.	Clinique médicale D
LATARGET M.	Anatomie
PEYCELON R.	Clinique chirurgicale B
VACHON A.	Pathologie médicale
GALY P.	Physio-pathologie des voies respiratoires
PAPILLON J.	Radiologie
JEUNE M.	Clinique médicale infantile et Hygiène du 1 ^{er} âge
GONIN A.	Thérapeutique
MONNET P.	Clinique médicale infantile B
CHATONNET J.	Physiologie B
GUINET P.	Clinique endocrinologique
COLLET H. (1)	Chimie générale et pharmaceutique
TRILLAT A.	Clinique de chirurgie orthopédique
FREIDEL Ch.	Clinique stomatologique
MARION J.	Clinique de chirurgie et d'orthopédie infantile
DORCHE J.	Matière médicale et Législation pharmaceutique
MANSUY L. (1)	Neurochirurgie
REVOL L. (1)	Hématologie
LECUIRE J. (1)	Neurochirurgie
X.....	Histologie et Embryologie
LIARAS H. (1)	Clinique chirurgicale propédeutique
PERROT L.	Chimie
CIER J.-F.	Physiologie A
PERRIN J.	Thérapeutique chirurgicale et Chirurgie opératoire
GOINARD P. (1)	Clinique chirurgicale et Chirurgie opératoire expérimentale
MICHAUD P.	Clinique de Chirurgie cardiaque
PONT M. (1)	Médecine générale
TRAEGER J. (1)	Pathologie métabolique et rénale
MATHIEU J.	Clinique gynécologique
FAUCON G.	Biologie médicales et Pharmacodynamie
BERTOYE A.	Clinique des Maladies infectieuses
VIGNON G.	Hydrologie thérapeutique, climatologie et Ecologie sociale
VINCENT D.	Biochimie appliquée
CIER A.	Pharmacodynamie
COLOBERT L.	Chimie biologique et médicale
X.....	Pathologie chirurgicale
X.....	Clinique Neuro-psychiatrique et d'Hygiène mentale
X.....	Physiologie et Pathologie obstétricales
X.....	Hygiène et Action sanitaire et sociale

(1) Professeurs à titre personnel.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. ROMAN	Parasitologie	MM. COLOMB	Dermatologie
FEROLDI	Anatomie pathologique	De SOLLIERS	Chimie analytique
MORET	Physique biologique	DESPIERRES	Médecine générale
ODDOUX	Botanique et cryptogamie	GARIN	Parasitologie
MALLEIN	Chimie analytique	TOLOT	Médecine du Travail
PINET	Electro-radiologie	THIVOLET	Hygiène

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS TITULAIRES

MM. CREYSSEL R.	Chimie biologique	MM. CHOLLAT	Electro-radiologie
GUYOTAT	Neuro-psychiatrie	FLEURETTE	Bactériologie
DESCOTES	Chirurgie générale	FLANDROIS	Physiologie
JOUVET	Pathologie expérimentale	MOREL	Hématologie
PEYRIN	Physique biologique	TERMET	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
TOMMASI	Anatomie pathologique	FREDERICH	Pharmacologie
BUFFARD	Electro-radiologie	DAUDET	Chirurgie infantile
LEJEUNE	Méd. gén. et thérapeutique	BRUNE	Médecine générale et thérapeutique
de MOURGUES F.	Stomatologie	LOMBARD-PLATET	Chirurgie générale
NAUSSAC	Maladies infectieuses	BOUVIER	Rhumatologie
REBOUILLAT	Chirurgie générale	FREYCON	Pédiatrie
ROMAGNY	Pédiatrie	LAPRAS	Neuro-chirurgie
DELAHAYE J.	Médecine générale	PELLET	Physiologie
DELEUZE R.	Anesthésiologie	DUQUESNEL	Electroradiologie
GIRAUD M.	Electro-radiologie diagnos- tic et thérapeutique.	DEJOUR	Orthopédie et Traumatologie
FRANÇOIS	Pédiatrie et puériculture	MOULIN	Dermato-Vénérologie
MICHOULIER	Chirurgie générale	PERRIN-FAYOLLE	Pneumo-Phthisiologie
LAMBERT	Médecine générale	PALIARD	Médecine générale et Thérapeutique
MICHEL	Anesthésiologie	MORGON	O. R. L.
FRIES	Médecine générale	PAUPERT-RAVAULT	Ophthalmologie
GILLY	Pédiatrie	MOTIN	Anesthésiologie
ROBERT	Médecine générale	PASQUIER	Médecine générale et Thérapeutique
BOUCHET	Anatomie	VAUZELLE	Anatomie pathologique
BETHENOD	Pédiatrie	CZYBA	Histologie et Embryologie
GERMAIN	Immunologie, sérologie, hématologie	CABANAC	Physiologie
KALB	Pneumo-phthisiologie	TOURAINÉ	Pneumo-phthisiologie
LARBRE	Pédiatrie	BEL	Médecine générale et Thérapeutique
SOUSTELLE	Chirurgie générale	CHARVET	Gynécologie obstétrique
VIALA	Médecine générale	MAYER	Cancérologie
VINCENT	Bactériologie, parasitologie, virologie	SISTERON	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
GIROD	Histologie et embryologie	BRAILLON	Anatomie et Chirurgie générale
GRAS	Chimie biologique	VILLIERS	Chirurgie générale
MALLEIN	Chimie analytique	LOUISOT	Chimie biologique
COLIN	Médecine légale	COURJON	Neuro-psychiatrie
BERTRAND	Chimie biologique		
MARET	Chirurgie générale		
VIALIER-RAYNARD	Bactériologie		

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS STAGIAIRES

MM. FAVRE-GILLY	Hématologie	MM. RIFFAT	Hygiène
ROLLET	Pharmacie galénique	BIZOLON	Physique

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. BONAMOUR	Ophtalmologie	MM. GAILLARD	Oto-rhino-laryngologie
FRANCILLON	Chirurgie générale	GARDE	Médecine générale
NOTTER	Gynécologie obstétricale	FAYSSE	Orthopédie
De MOURGUES G.	Chirurgie générale	PERRIN A.	Médecine générale
DUMONT M.	Obstétrique	NORMAND	Médecine générale
SCHOTT	Neuro-psychiatrie	MOENIER-KUHN A.	Chirurgie générale
DEVIC	Médecine générale	MORNEZ	Médecine générale
SAUBIER	Chirurgie générale	CHASSARD	Electro-radiologie
DURAND	Urologie	GARMIER	Obstétrique
HUGONNIER	Ophtalmologie	DUMAS	Stomatologie
ALLEGRE	Neuro-chirurgie	SCHNEPP	Orthopédie
		NOEL	Médecine générale

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. H. PIGEAUD, Président : BERTOYE, DUMONT, VINCENT, Assesseurs.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552623_0076

ASSOCIATION GROSSESSES
ET
PORPHYRIE AIGUE INTERMITTENTE

A MES PARENTS

C'est avec une profonde émotion que je leur
dédie ce travail.

Après de longues années de sacrifices, leur joie
sera ma plus belle récompense.

A TOUTE MA FAMILLE

A MES TROIS PETITS FILLEULS

Eric, Thierry et Jean-Marc.

A TOUS CEUX A QUI L'AMITIÉ NOUS A LIÉ

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur H. PIGEAUD

Professeur de Clinique Obstétricale

Nous avons eu la chance de passer un an sous sa très attachante autorité. Après un semestre d'Externat dans son service, il a bien voulu nous accueillir pour notre première expérience d'Interne.

Il nous a honoré de sa sympathie et s'est montré d'une grande bienveillance pour le débutant que nous sommes.

Son prestige, son sens aigu de l'organisation, la perfection de son enseignement clinique, nous avait déjà conquis, la clarté et l'élégance de son raisonnement nous ont rempli d'un vif sentiment d'admiration.

Il nous fait le grand honneur de nous compter parmi ses élèves en Président cette thèse, nous espérons ne pas le décevoir et le prions d'accepter l'expression de notre très respectueuse reconnaissance et de notre profond attachement.

A NOS MAITRES ET JUGES

Monsieur le Professeur A. BERTOYE

Professeur de Clinique des Maladies Infectieuses

Nous avons eu le privilège d'effectuer un semestre d'Externat dans son service. L'étendue et la précision de ses connaissances n'a d'égale que son inépuisable gentillesse et ses grandes qualités humaines.

C'est dans son service que nous nous sommes familiarisé avec la Porphyrie aiguë intermittente. Nous sommes heureux qu'il nous fasse l'honneur de juger ce travail.

Qu'il nous permette de lui témoigner notre respectueuse gratitude.

Monsieur le Professeur Agrégé M. DUMONT

Gynécologue Accoucheur des Hôpitaux

Il fut notre Maître à la Faculté et dans les Hôpitaux. Nous nous réjouissons d'avoir encore beaucoup à apprendre de lui au cours de notre Internat. Nous le remercions de la confiance dont il a bien voulu nous honorer en nous proposant ce passionnant sujet de thèse.

C'est une joie de pouvoir lui témoigner ici notre très sincère reconnaissance.

Monsieur le Professeur Agrégé P. VINCENT

Médecin Biologiste des Hôpitaux

Au cours de notre Externat, son génie inventif nous a séduit. La parfaite connaissance qu'il a de la porphyrie aiguë intermittente, comme l'aimable accueil qu'il nous a toujours réservé, nous furent une aide précieuse. Qu'il soit assuré de notre vive reconnaissance.

A NOS CONFÉRENCIERS D'EXTERNAT ET D'INTERNAT

Messieurs les Docteurs MOURET, REVILLARD, CHAPUIS

IMBERT, GAUTHIER et PECHAUD

A NOS MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

Monsieur le Professeur GUICHARD

Monsieur le Professeur DARGENT

Monsieur le Professeur Agrégé PONT

Monsieur le Docteur GIRAUD

Monsieur le Professeur BERTRAND

A Monsieur le Professeur VACHON

Nous avons eu l'immense privilège d'effectuer un semestre dans son service alors que nous n'étions encore qu'Externe provisoire. Nous garderons le souvenir inoubliable, de ce Maître qui guida nos premiers pas dans le délicat apprentissage de la clinique. Nous ne pourrions jamais assez le remercier, qu'il nous soit permis de lui témoigner notre infinie reconnaissance.

A Monsieur le Docteur LEHMANN

Au cours de ce même semestre, c'est avec beaucoup d'habileté et de délicatesse qu'il nous a aidé et conseillé.

A Mademoiselle le Docteur LENTERNIER

Chef du Laboratoire d'Electroencéphalographie de l'Hôpital Debrousse

Pendant un semestre d'Externat dans son service elle a eu la gentillesse et la patience de nous éclairer sur les nombreuses difficultés qui ne manquaient pas de se présenter au cours de nos premiers contacts avec la pédiatrie. Nous voudrions lui exprimer notre très vive et très respectueuse gratitude.

A Monsieur le Professeur A. TRILLAT
Professeur de Clinique de Chirurgie Orthopédique

Nous avons eu la chance de faire partie d'un de ces nombreux groupes qu'il avait la générosité de préparer lui-même à l'Externat malgré le peu de temps que lui laissait son intense activité chirurgicale. Après le concours nous avons eu le plaisir d'effectuer un semestre d'Externat dans son service. Nous avons admiré son extraordinaire habileté qui, allée à la perfection de sa technique opératoire ont fait de lui un Maître prestigieux. Nous lui devons beaucoup et le prions d'accepter l'expression de notre immense reconnaissance.

A Monsieur le Professeur MICHAUD
Professeur de la Clinique de Chirurgie cardiaque

A Messieurs les Chirurgiens du Pavillon O
Monsieur le Professeur Agrégé E.C. SAUBIER
Monsieur le Professeur Agrégé G. MARET
Monsieur le Professeur Agrégé H. VIARD
Monsieur le Professeur Agrégé H. TERMET

Deux semestres passés dans ce service nous ont passionné.

A Monsieur le Professeur Agrégé NAUSSAC

Nous le remercions d'avoir bien voulu nous accueillir au début de notre Internat. Les quelques mois que nous venons de vivre dans son service, nous laissent admiratifs. Son incomparable dextérité la perfection, la rigueur, et la finesse de toutes ses analyses sémiologiques, font de lui un Maître brillant que nous regrettons de devoir quitter si tôt.

A TOUS NOS FUTURS MAITRES DE L'INTERNAT

A Monsieur le Médecin-Général-Inspecteur BORON

Professeur Agrégé du Val-de-Grâce

Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire
et de l'Hôpital Militaire d'Instruction Desgenettes

Pendant toute la durée de nos études il nous a honoré de sa bienveillante affection. Il nous a toujours judicieusement conseillé et nous a témoigné une grande confiance en nous orientant vers les cours hospitaliers. Nous l'assurons de notre fidèle et très respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Médecin-Colonel GROSSETETE

Bactériologiste des Hôpitaux des Armées

Médecin-Chef de l'Hôpital Militaire d'Instruction Desgenettes

A Monsieur le Médecin-Colonel VITTORI

Chirurgien des Hôpitaux des Armées

Professeur Agrégé du Val-de-Grâce

En témoignage de reconnaissance pour l'amabilité avec laquelle il nous a consacré son temps et ses soins.

A Monsieur le Médecin-Lieutenant-Colonel FELIX

Médecin des Hôpitaux des Armées

Professeur Agrégé du Val-de-Grâce

Qu'il nous soit permis de lui rendre un respectueux hommage et de lui témoigner notre vive admiration.

Pour chacun de nous il incarne ce personnage du Médecin que nous espérons devenir.

A Monsieur le Médecin-Commandant GIROUD

Ancien Chef de Clinique à la Faculté

Médecin des Hôpitaux des Armées

Il fut notre Maître dans les Hôpitaux Civils et Militaires. Il nous a très aimablement permis de consulter les observations de son service, la précision de ses connaissances en matière de porphyrie nous ont rendu très précieux les encouragements qu'il nous a prodigué dans l'élaboration de ce travail.

Nous lui exprimons notre plus vive reconnaissance.

A Monsieur le Médecin-Commandant MOULIN

Optamologiste des Hôpitaux des Armées

Nous lui devons beaucoup. Qu'il trouve ici l'expression de notre plus fervente gratitude.

A TOUS LES MAITRES DES HOPITAUX LYONNAIS

Qui nous ont permis de réaliser ce travail en utilisant leurs observations.

Messieurs les Professeurs CROIZAT, LEVRAT, RAVALT

TRAEGER et NOTTER

A TOUS NOS CAMARADES DE L'INTERNAT ET DE
L'ECOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

INTRODUCTION

Voici un peu plus de 8 ans, notre Maître, le Professeur PIGEAUD, refusait de poser l'indication d'un avortement thérapeutique chez une malade atteinte d'une **porphyrie aiguë intermittente** révélée brutalement en début de grossesse par un accident aigu au cours duquel elle fut opérée avec l'arrière-pensée d'une grossesse extra-utérine.

Cela se passait en Septembre 1958, jusque-là nulle publication française ne faisait état de l'association **porphyrie aiguë intermittente et grossesse**, et les rares observations rapportées dans la Littérature étrangère soulignaient plus son caractère exceptionnel que la conduite à tenir. Si bien qu'une telle décision fut celle de la plus prudente sagesse qui permit à cette grossesse d'évoluer sereinement et de se terminer par la naissance d'un bel enfant vivant.

Depuis, la porphyrie aiguë intermittente comme bien d'autres maladies métaboliques a livré aux chercheurs quelques-uns de ses secrets et a révélé aux cliniciens outre son extrême polymorphisme, sa fréquence non négligeable : 1,5 pour 100.000. Cependant, quatre observations françaises seulement font état d'association porphyrie et grossesse :

— la première fut celle de Monsieur le Professeur PIGEAUD (15) à laquelle nous venons de faire allusion.

— Deux sont de CADERAS de KERLEAU (16).

— la quatrième toute récente, est de JAMAIN (14), et elle a été à la base de la thèse de GUYOT (38).

Faut-il en déduire que l'association porphyrie et grossesse est si rare qu'en 8 ans il ne s'en trouve que 4 exemples français ?

A priori nous ne le pensions pas : parce que 1,5 pour 100.000 donne en France près de 750 malades parmi lesquels 70 % au moins sont des femmes. En admettant qu'un certain nombre d'entre elles, pour une raison quelconque, n'ait pas d'enfants, il n'en reste pas moins que plusieurs centaines ont eu une ou plusieurs grossesses.

— Voici près de mille grossesses ayant évoluées chez des porphyriques.

— Voilà quatre observations relatant un accident survenu au cours de ces grossesses.

Dès lors, il semble que s'il est une association rare, ce n'est pas tant la grossesse chez la porphyrique que les accidents de porphyrie aiguë survenant au cours de ces grossesses.

Si ce calcul n'est pas absolument juste on ne peut affirmer qu'il soit totalement faux. Ceci, nous a poussé à mener une petite enquête dans certains services hospitaliers lyonnais. Nous y avons recherché les observations de porphyrie aiguë intermittente et parmi celles-ci nous n'avons gardé que celles où étaient signalées une ou plusieurs grossesses avant pendant ou après la première crise de porphyrie. Bien que très incomplète, cette enquête nous a cependant permis de colliger 8 observations réunissant 15 grossesses dont trois seulement furent troublées. Ces chiffres s'ils sont trop faibles pour avoir une réelle valeur statistique confirment cependant à posteriori l'impression qu'à priori nous avions.

Aussi nous a-t-il semblé qu'il pourrait être intéressant d'aborder le problème de cette association,

— non plus à propos d'un cas d'aggravation survenu au cours de la grossesse chez une porphyrique et d'en dégager à la lumière des autres publications les grandes lignes du sujet comme l'a déjà fait GUYOT dans sa thèse (38).

— mais, à la lueur de cette enquête, d'exposer les faits sous un jour peut-être moins sombre que ne le laissait prévoir la lecture de la bibliographie publiée jusqu'ici et dont nous donnerons quelques aperçus dans notre historique puisque toute l'histoire tient dans ces publications et situe bien le problème.

Ce travail se subdivise en trois parties.

LA PREMIÈRE PARTIE nous fera aborder

- l'historique
- la biochimie de la synthèse des porphyrines
- les aspects cliniques, diagnostic et thérapeutique de la porphyrie aiguë intermittente.

LA DEUXIÈME PARTIE

- rapporte nos observations.

DANS LA TROISIÈME PARTIE nous envisagerons

- le retentissement de la grossesse sur la porphyrie
 - de la porphyrie sur la grossesse
 - et surtout le problème de son diagnostic au cours de la grossesse
 - enfin l'attitude thérapeutique qu'il semble sage d'adopter devant une grossesse chez la porphyrique.
-

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE I. — HISTORIQUE

CHAPITRE II. — ETUDE BIOCHIMIQUE DES PORPHYRINES

CHAPITRE III. — ETUDE CLINIQUE DE LA PORPHYRIE AIGUE
INTERMITTENTE.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

Comment la porphyrie aiguë intermittente naquit un jour sur cette terre ? Evidemment nous l'ignorons. Par contre, les malades eux, naissent tous de parents porphyriques selon les lois Mendéliennes de l'hérédité dominante, et bien qu'il ne s'agisse pas d'un caractère lié au sexe, il existe une très nette prédominance féminine : 65 à 80 % des cas.

Il est donc hors de doute que l'association porphyrie et grossesse se manifesta très tôt dans l'histoire de la maladie et même avant qu'elle ait une histoire.

Il est non moins certain qu'au cours d'innombrables générations de nombreuses femmes ont dû supporter sans trop de dommages une telle association, pour qu'il nous soit permis aujourd'hui encore, d'observer quelques cas de cette maladie qui ne semble pas en voie d'extinction.

Mais ce sont là choses lointaines, en quelque sorte histoire avant la lettre, que ne semblent pas devoir démentir les Ecritures.

La première d'entre elles semble bien avoir été celle de SCHULTZ en 1874, puis de HAYEM en 1888, où l'on parle d'urines rouges et de douleurs abdominales. Quelques mois après, STOKIS cite le cas d'une « hématoporphyrinurie » consécutive à l'absorption de Sulfonal.

Ainsi, dès les premiers balbutiements de l'individualisation des porphyries on voit poindre l'effet nocif des hypnotiques, jamais démenti par la suite. Mais nulle allusion à la grossesse jusqu'en 1910 où MONRO (2) signale une crise de porphyrinurie avec vomissements, algies diverses, urines rouges, en fin de grossesse chez une primipare bien qu'elle n'ait jamais pris de Sulfonal. Il ne formule pas de conclusion.

Ce n'est que 12 ans plus tard, en 1922, que GUNTHER (4), après avoir déjà individualisé :

- la forme congénitale de la maladie décrit,
- la forme aiguë, la plus fréquente, et une troisième
- forme, dite chronique,

entreprend une revue de la littérature et attire le premier l'attention sur le rôle des épisodes de la vie génital, menstruation et grossesse, dans le déclenchement des accès de la porphyrie aiguë.

Après de telles révélations, on pouvait s'attendre à une floraison de publications affirmant ou infirmant ses dires. L'histoire pourtant ne révèle que deux observations, de MASSE en 1924 et de WEISS (6) l'année suivante, toutes deux germaniques, comme les travaux de GUNTHER qu'elles semblaient confirmer. Mais après leur voix pas le moindre écho 12 années durant.

C'est en effet, en 1937 que WALDENSTRÖM (5), à propos de 101 observations personnelles, donne une nouvelle classification des porphyries qu'il divise en :

- porphyrie congénitale de GUNTHER rarissime et frappant le tout jeune enfant.

- porphyrie aiguë intermittente de toutes la plus fréquente, atteignant surtout les femmes et dont il décrit les formes abdominales, neurologiques, psychiatriques, et mêmes latentes.

- la porphyrie cutanée tardive qui se substitue à la forme dite chronique et dont le nom explicite bien les caractéristiques cliniques.

Mais dans les facteurs étiologiques, s'il reparle des crises survenant dans la phase pré-menstruelle, on ne voit pas que l'on puisse réellement incriminer la grossesse, puisque :

sur ces 101 cas, 67 sont des femmes, adultes, en âge d'enfanter, suédoises de surcroît. Tout était réuni pour faire germer une pépinière d'observations de l'association qui nous intéresse. Or, on ne relève que quatre cas relatant la survenue de crises de porphyrie aiguë intermittente au cours d'une grossesse, les voici :

— l'**observation N° 1** cite le cas d'une femme qui a présenté des urines rouges au cours d'un avortement.

— l'**observation N° 61** parle d'une crise douloureuse abdominale avec porphyrinurie, 15 jours avant l'accouchement qui fut suivie d'une récédive avec dépression mélancolique.

— l'**observation N° 65** est celle d'une tentative d'avortement, (Aloes instruments) au tout début d'une grossesse interrompue tragiquement au troisième mois par la mort de la malade dans un tableau de douleurs abdominales, urines rouges, crise convulsive et paralysie respiratoire.

— l'**observation N° 100** fait état de l'exitus d'une malade au septième mois de sa grossesse au cours d'une crise de porphyrie. Mais elle avait reçu des doses importantes de barbituriques.

Si ces quatre observations là, précisent la survenue d'accidents au cours d'une grossesse, il est permis d'imaginer que chez les 60 autres ils se sont produits en dehors des grossesses. Et cela peut nous laisser rêveur sur les remarques de GUNTHER, une quinzaine d'années auparavant.

Alors qu'au fil des ans la porphyrie aiguë se connaît de mieux en mieux, se reconnaît de plus en plus sous ses aspects variés et trompeurs, se diagnostique avec d'autant plus d'assurance que les méthodes de dosage des porphyrines s'affirment, se débusque même chez les biens portants apparents dans l'entourage des malades, elle ne semble pas vouloir se manifester plus fréquemment en milieu obstétrical si l'on en juge par la pauvreté de la bibliographie.

Seuls quelques rares auteurs publient quelques rares observations. Mais leur intérêt va croissant car, en plus des simples poussées de porphyrie au cours de la grossesse, on signale des grossesses pathologiques survenant chez des porphyriques.

Ainsi :

— COLEMAN (9) rapporte en 1948 le cas très intéressant d'une primipare qui, à la fin du premier mois de grossesse, présente une crise de porphyrie. Cinq jours plus tard apparaissent des signes de dysgravidie, avec tension artérielle à 17/12, épisode convulsif que l'on aurait tendance à nommer éclampsie mais, il n'y avait pas de protéinurie.

Au huitième mois de cette même grossesse, alors que la tension artérielle plafonnait à 14/9, la malade présente une hémorragie cataclismique. Il s'agissait d'un placenta prævia.

— GRUBSCHMIDT (11) deux ans plus tard et après lui,

— SATTRAN (31) nous parlent de néphropathies gravidiques certaines avec albuminurie, hypertension (20 pour SATTRAN) survenues en fin de grossesse chez des porphyriques.

— O'DWYER (37) cite le cas d'une grossesse gémellaire chez une porphyrique qui présenta plusieurs crises au cours de sa grossesse et accoucha normalement.

— TRICOMI (42) publie un mort-né au cours d'une crise.

— NESBITT (8) et quelques autres observent des avortements. Mais c'est surtout l'étonnante observation de

— KEHOE (12) qu'il faut ici placer. Il s'agit d'une multipare qui, après avoir fait sa première crise au cours de sa première grossesse, par ailleurs normale, présente une impressionnante série d'avortement à répétition ; 6 au cours de ses 6 grossesses et tous au moment d'une crise de porphyrie.

Ainsi se fait jour l'idée nouvelle que, si la grossesses peut aggraver la porphyrie, inversement celle-ci peut compromettre celle-là.

Mais c'est peut-être injustement charger l'une et l'autre de vertues maléfiques. C'est peut-être prendre la coïncidence pour une conséquence.

Et déjà certains attirent l'attention sur l'existence de porphyriques qui, sans présenter de crises, mènent à terme des grossesses normales.

Ainsi :

— PALMER (7) puis NESBITT (8) signalent le cas de multipares dont les premières grossesses se sont déroulées sereinement.

— RAWLINGS (40) lui, va même plus loin, en nous contant l'histoire de cette porphyrique connue pour avoir déjà présenté deux crises avec paralysie mais, dont l'état, nous dit-il, fut très amélioré par une première grossesse qui se termina par un accouchement normal, suivi de couches, elles aussi normales.

Trois ans plus tard, une deuxième grossesse se déroula tout aussi normalement, eut une issue également heureuse, alors qu'entre temps la malade avait présenté une nouvelle crise.

On voit donc que, malgré leur petit nombre, ces publications variées et contradictoires n'étaient pas faites pour accorder les opinions. Chacun gardait la sienne forcément partielle et souvent partielle.

Telle se présente l'histoire de l'association porphyrie et grossesse. Comme toute l'histoire, seuls les faits remarquables et remarquables y sont notés.

Combien de grossesses « banales » ont évoluées chez de telles malades ? Nul ne le dira jamais. Par contre, fort peu furent troublées, puisque en 1959, EPPLE (1), à propos d'un nouveau cas, n'a colligé que 56 observations dans la littérature mondiale et que tout récemment, en juin 1965, GUYOT (38) n'en dénombrait que 75.

CHAPITRE II

ÉTUDE BIOCHIMIQUE DES PORPHYRINES

Il est curieux de constater que le noyau tétrapyrrolique des porphyrines, qui caractérise une maladie aussi rare, soit une des structures les plus répandues dans le monde animé. Il est présent dans la presque totalité des êtres vivants où il préside aux réactions énergétiques : photosynthèse, phénomènes d'oxydoréduction, en particulier au niveau de l'hémoglobine humaine.

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES DES PORPHYRINES

Toutes sont colorées, ce qui explique la teinte rouge plus ou moins foncée des urines de ces malades au cours des crises. (Cependant, il faut savoir que leurs précurseurs, également éliminés dans les urines au cours des crises, ne le sont pas. Aussi les urines peuvent-elles être normales à l'émission et ne se colorer qu'après un certain temps d'exposition au soleil).

Elles ont une fluorescence rouge en lumière de WOOD. C'est là une méthode ultra-sensible de les dépister, puisque ce test permet de les déceler à une concentration de l'ordre de 10^{-8} M.

Elles possèdent respectivement un spectre d'absorption caractéristique qui permet de les identifier.

Leur solubilité respective diffère pour un même solvant, en raison de leur plus ou moins grande richesse en groupements polaires (COOH). Ainsi en phase aqueuse l'uroporphyrine est plus soluble que la coproporphyrine, en phase éthérée l'ordre de solubilité est inversé.

BIOSYNTHÈSE DES PORPHYRINES

Sa connaissance est récente puisqu'avant 1946 rien n'était encore connu de ce mécanisme, et c'est à cette époque que SHEMIN et RITTENBERG démontrent que la glycine marquée par l'azote (N^{15}) s'incorporait dans le groupement tétopyrrolique de l'hémoglobine.

Actuellement toutes les étapes de cette synthèse sont parfaitement connues, nous l'exposerons de la façon la plus schématique.

1. - Formation de l'acide delta amino lévulinique :

A son origine sont :

- le glycocol, le plus simple des acides aminés.
- l'acide succinique, diacide en C4 issue du cycle de KREBS

qui vont se combiner à l'intérieur de la mitochondrie pour donner : l'acide alpha amino bêta cétoadipique qui, spontanément décarboxylé engendre l'acide delta amino lévulinique.

2. - Formation du porphobilinogène :

A lieu cette fois en dehors de la mitochondrie et résulte de la combinaison de deux molécules d'acide delta amino lévulinique dont la chaîne se cyclise en un noyau pentagonal monoaminé : le noyau pyrrol, qui se trouve hésissé d'une fonction amine
d'un radical acétique
d'un radical propanoïque

c'est le porphobilinogène.

3. - Formation de l'uroporphyrinogène :

Elle résulte de la combinaison, toujours à l'extérieur de la mitho-

chondrie, de quatre molécules de porphobilinogène qui en perdant leur fonction amine se cyclisent en une structure tétrapyrrolique, où les quatre noyaux pyrrol sont unis par des ponts éthyléniques ($—CH=$) et hérissés chacun de leur chaîne acétique et propanoïque ce qui donne, une structure tétrapyrrolique portant :

— 4 radicaux acétiques

— 4 radicaux propanoïques.

Désormais, il existe de nombreuses isomeries selon la position spatiale de ces chaînes, mais fort heureusement deux seuls sont représentés, l'isomère I et l'isomère III. Et seul l'isomère III peut aboutir à l'hémoglobine. Ces uroporphyrinogènes I, et III peuvent en perdant six atomes d'H engendrer les uroporphyrines correspondantes. Mais, ils sont en majeure partie utilisés pour

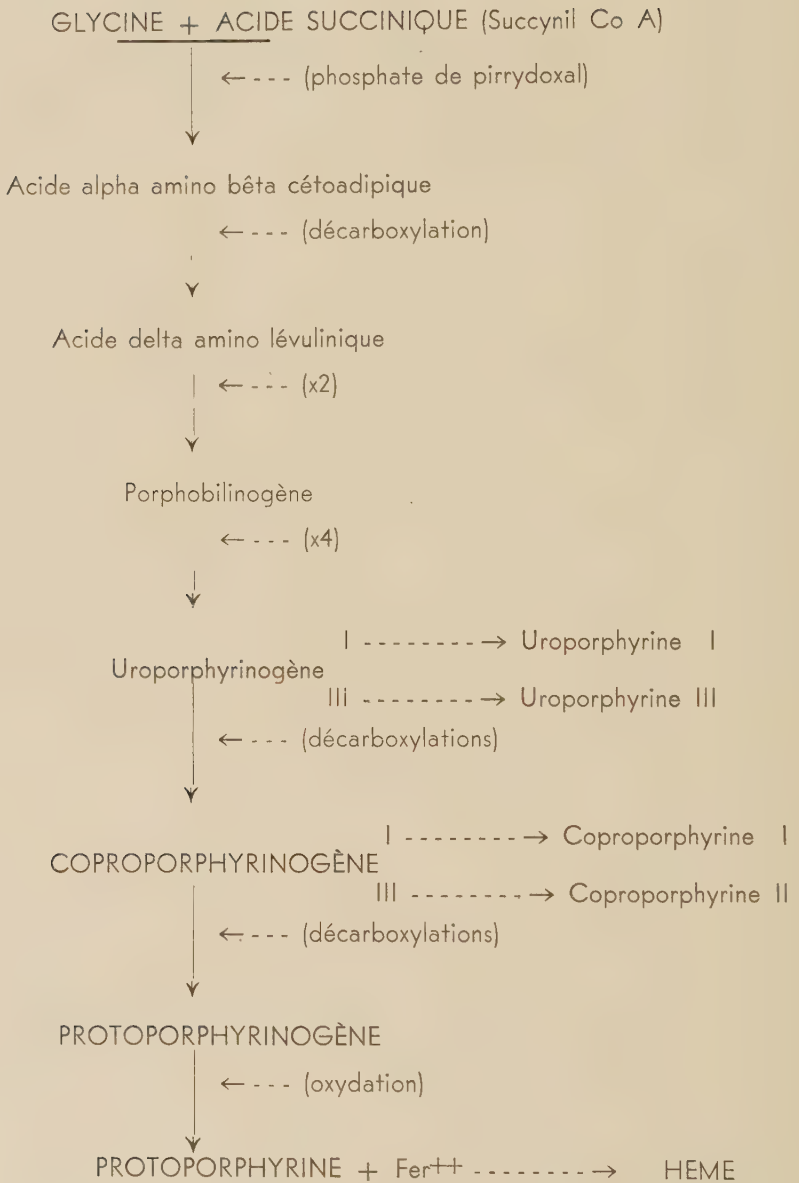
4. - La formation du coproporphyrinogène :

Par décarboxylation des quatre radicaux acétiques qui hérissent la molécule. On obtient ainsi selon l'isomère, dont on est parti, les coproporphyrinogènes I ou III, qui peuvent en perdant à leur tour six atomes d'H donner les coproporphyrines correspondantes. Mais, ici encore seule une infime quantité va subir cette déshydrogénation car le coproporphyrinogène est utilisé en priorité pour

5. - Former la protoporphyrine :

Ceci par une nouvelle décarboxylation qui cette fois, ne porte que sur deux des quatre radicaux propanoïques restants. Cette dernière réaction comme la première se passe à l'intérieur de la mitochondrie à l'exclusion de toutes les autres, si bien que certains ont voulu faire jouer à la membrane mitochondriale un rôle régulateur de la synthèse de ces porphyrines. Toujours est-il que ce protoporphyrinogène oxydé en protoporphyrine ne se retrouve jamais dans les urines, à l'inverse des uro et coproporphyrines, car il est utilisé en totalité pour former l'Hème en se combinant à un atome de fer $++$.

Physiologiquement, l'élimination urinaire des uro et coproporphyrines est minime, souvent nulle. Lorsqu'elle existe elle n'excède pas 40 microgrammes par 24 heures pour les uroporphyrines et une centaine de microgrammes pour les coproporphyrines.



Nous avons volontairement schématisé cette étude à l'extrême car si elle revêt un intérêt primordial pour le chercheur, elle n'apporte que peu de lumière aussi bien au problème qui nous préoccupe qu'à la pathogénie de la porphyrie aiguë intermittente.

Comme le souligne LABADIE (18) :

« Après bien des débats, longtemps compliqués par l'impossibilité de pouvoir expérimenter à l'aide de corps rigoureusement purs, il semble que l'on puisse aujourd'hui conclure que les porphyrines sont totalement dépourvues d'action pharmacodynamique, et à plus forte raison toxique. Tout au plus peut-on faire une réserve quant à leur effet photosensibilisateur. Aussi s'oriente-t-on vers l'opinion selon laquelle l'exaltation de la synthèse des porphyrines et les troubles cliniques doivent dépendre d'une seule et même cause dont nous ne connaissons encore absolument rien. »

CHAPITRE III

ÉTUDE CLINIQUE DE LA PORPHYRIE AIGUE INTERMITTENTE

Pour la situer par rapport aux autres porphyries, nous allons rappeler leur classification en donnant à propos de chacune d'elles un bref aperçu clinique.

Il faut tout d'abord différencier les porphyries secondaires des porphyries maladies. Car elles ne sont qu'une simple augmentation de l'élimination urinaire des porphyrines au cours :

- de certaines intoxications en particulier saturnine
 - de certaines maladies hépatiques telles les cirrhoses
 - de certaines affections hématologiques ; anémies hémolytiques
 - et même de maladies infectieuses, ou d'avitaminoses.
- La porphyrinurie n'est alors qu'un épiphénomène, elle n'est jamais massive et ne porte que sur les coproporphyrines.

Les porphyries, maladies autonomes, ont été classées, d'abord par GUNTHER, puis WALDENSTRÖM, comme nous l'avons vu. Mais nous adopterons ici la classification plus récente de GAJDOS (43) qui fut adoptée à l'unanimité par la conférence internationale sur les porphyries réunies à CAPE TOWN en 1963.

Cette classification divise les porphyries en deux grands groupes ; les porphyries érythropoïétiques, les porphyries hépatiques.

I. — PORPHYRIES ÉRYTHROPOIÉTIQUES

a) **La porphyrie congénitale** ou maladie de GUNTHER, transmise selon les lois de l'hérédité récessive, elle est rarissime (une cinquantaine de cas mondiaux) et se manifeste chez le tout jeune enfant par des éruptions érythématobulleuses à l'exposition solaire, avec émission d'urines noires contenant presque exclusivement de l'uroporphyrine I à des taux énormes.

b) **La protoporphyrine érythropoïétique**, de connaissance très récente, elle est encore plus rare (une vingtaine de cas) héréditaire comme la précédente mais transmise sur le mode dominant, son unique symptôme est un urticaire solaire. Il n'y a pas de porphyrinurie mais une augmentation massive de la protoporphyrine érythrocytaire.

II. — PORPHYRIES HÉPATIQUES

a) **La porphyrie aiguë intermittente**, de toutes la plus fréquente se transmet sur le mode de l'hérédité dominante, elle atteint surtout la femme jeune, elle se manifeste par un syndrome douloureux abdominal aigu souvent associé à des troubles psychiques et neurologiques. Dans les urines ; élimination accrue de copro et surtout d'uroporphyrine. Son étude va nous retenir longtemps.

b) **Les porphyries cutanées hépatiques** sont beaucoup plus rares. Parmi elles :

— **la porphyrie cutanée de l'adulte** c'est l'ancienne porphyrie cutanée tardive qui se manifeste comme la maladie de GUNTHER par une éruption bulleuse, mais qui n'est probablement pas héréditaire et que l'on voit plus volontiers chez des sujets présentant des lésions hépatiques d'éthylisme chronique.

Ainsi l'a-t-on observé avec une particulière fréquence

— En Afrique du Sud chez les Bantous sous alimentés et consommant un alcool de fabrication locale.

— En Turquie où une véritable épidémie est survenue en 1956 à la suite de la consommation de farine contaminée par un fongicide toxique hépatique, l'héxachlorobenzène.

— **les porphyries mixtes**, associent :

— des lésions cutanées de photosensibilisation qui peuvent atteindre le stade bulleux.

— et un tableau typique de porphyrie aiguë intermittente.

— **la porphyrie variégata**, que l'on observe dans les populations blanches d'Afrique du Sud est une porphyrie héréditaire où les manifestations cutanées prédominent chez l'homme alors que les poussées de porphyrie aiguë intermittente prédominent chez la femme.

Cette classification très générale englobe tous les cas, même les plus rares. Dans notre pays l'immense majorité des porphyries sont des porphyries aiguës intermittentes, et parfois des porphyries cutanées de l'adulte.

Nous allons maintenant détailler les manifestations cliniques de la porphyrie aiguë intermittente qui seule nous intéresse ici.

LA PORPHYRIE AIGUE INTERMITTENTE

Elle se voit surtout chez la femme, mais bien que génétique, ses premières manifestations cliniques ne se révèlent, le plus souvent, que chez l'adulte jeune entre 20 et 40 ans.

Dans sa forme typique elle associe :

— un syndrome abdominal, souvent pseudo-chirurgical

— un syndrome psychiatrique

— des troubles neurologiques

et surtout

— des signes urinaires, émission d'urines rouges, porto, très évocatrice.

Elle évolue par crises apparaissant spontanément de façon imprévisible ou survenant à la suite d'un facteur déclenchant.

L'étude des antécédents de ces malades permet souvent de retrouver des cas analogues chez les ascendants et collatéraux.

1°) Souvent des prodromes annoncent la crise :

Il s'agit habituellement de petits troubles psychiques à type de bizarrerie caractérielle, d'anxiété, d'aggressivité, avec asthénie, insomnie, ensemble de troubles qui risquent fort d'entraîner chez ces malades la prescription de sédatifs dont on connaît le rôle néfaste ici.

2°) Le syndrome abdominale :

C'est habituellement la première manifestation clinique de la maladie. Brutalement surviennent de violentes douleurs abdominales, d'intensité parfois atroce, accompagnées de vomissements incoercibles et d'une constipation opiniâtre, simulant une occlusion, un volvulus, et pour peu qu'il y ait un fébricule on évoquera une appendicite, une perforation. Aussi est-ce dans les services de chirurgie d'urgence qu'arrivent pour la première fois ces malades.

Mais à l'examen, on est surpris, devant une telle richesse de signes fonctionnelles de ne retrouver aucun signe physique net, pas de point douloureux électif, pas de ventre de bois, pas d'ondes péristaltiques, l'abdomen souple respire bien, le toucher vaginal et rectal ne révèle rien. Cependant, parfois existe un petit météorisme tympanique et il faut savoir qu'en fait, l'examen clinique est souvent difficile chez ces malades au comportement névrotique qui crient dès qu'on les approche et avant même qu'on les touche.

Ce comportement fait d'ailleurs partie.

3°) Du syndrome psychiatrique :

Celui-ci ne manque pratiquement jamais, mais son expression clinique peut revêtir un polymorphisme extrême tant dans son intensité que dans sa nature.

Tous les tableaux de la psychiatrie ont été décrits au cours de ces crises de porphyrie aiguë intermittente, de la plus simple névrose aux plus graves manifestations psychiatriques, mais, fait remarquable, aussi grave soit-elle, ces manifestations psychotiques régressent toujours après les crises et la malade retrouve son état psychique antérieur qui souvent d'ailleurs est « un fond mental particulier » (WALDENSTRÖM) que signale volontiers l'entou-

rage. Ces malades sont des hyper-émotifs, des caractériels, présentent parfois un comportement curieux.

L'exacerbation de ces troubles quand elle existe, a, nous l'avons vu, valeur de prodromes de la crise.

Parmi ces signes psychiatriques :

— dans la série névrotique, c'est la note anxieuse, et la personnalité hystérique qui dominant : « dans cette commune une hystérique qui meurt de paralysie respiratoire est toujours une porphyrie aiguë », WALDENSTRÖM.

— dans la série psychotique, peuvent se voir des accès mélancoliques avec tentative de suicide, des bouffées délirantes avec confusion mentale, délire hallucinatoire évoquant parfois un delirium tremens.

4°) Le syndrome neurologique :

Il caractérise les formes majeures de l'affection. De lui dépend le pronostic vital par l'atteinte possible des fonctions cardio-respiratoires. Quand il se manifeste, il le fait en général sous la forme « d'une polyradiculonévrite » (BONDUELLE) douloureuse et à tendance extensive, qui s'exprime cliniquement par l'installation, progressive, en quelques jours ou semaines, de paralysies flasques avec abolition des réflexes ostéo-tendineux, hypotonie et amyotrophie.

Les paralysies débutent ou prédominent le plus souvent au niveau des membres supérieurs. Elles sont grossièrement symétriques, peuvent rester localisées mais en général elles s'étendent progressivement aux quatre membres, réalisant ainsi le tableau d'un quadriplégie qui est la forme la plus fréquente et la plus classique des paralysies de la porphyrie aiguë.

Mais l'extension peut être encore plus large, touchant les muscles du tronc, du cou, entraînant alors une paralysie respiratoire périphérique rapidement mortelle si les malades ne sont pas secourus par les techniques modernes d'assistance respiratoire.

On a même décrit l'atteinte des nerfs crâniens, paralysie faciale, oculomotrices, vélopalatine.

Enfin, à ces atteintes périphériques à prédominance motrice s'ajoutent parfois des troubles centraux, signes de gravité :

— crises convulsives qui peuvent être le premier signe de l'atteinte neurologique (10 % des cas pour WALDENSTRÖM)

— état comateux

— troubles sphinctériens, rétention ou incontinence, qui, s'ils n'ont pas la signification obligatoire d'une atteinte médullaire, apportent à cette polynévrite une note bien particulière » BONDUELLE (44).

Tout comme le syndrome psychique ces atteintes neurologiques, d'une gravité extrême et souvent mortelle, peuvent régesser spontanément de la façon la plus spectaculaire vers la restitution ad intégrum en quelques jours. Mais habituellement la phase de récupération est plus lente, s'étale sur des semaines, des mois, voir des années et peut laisser parfois un déficit moteur.

5°) Les signes urinaires :

A l'inverse des précédents, souvent trompeurs, les signes urinaires sont extrêmement évocateurs de la maladie et consistent en l'émission d'urines très colorées, rouges, porto et même mare de café, avec oligurie mais sans pollakiurie ni brûlure à la miction.

Cependant, ce signe précieux, fréquent, est inconstant.

Parfois à l'émission les urines sont normales et ne foncent que secondairement après exposition à la lumière.

6°) Les signes associés :

Nous les groupons dans ce paragraphe, car s'ils ne frappent pas d'emblée dans le tableau de la porphyrie aiguë, leur découverte au cours de l'examen peut égarer le diagnostic si l'on ne sait pas qu'on peut les trouver au cours des crises, ce sont :

— avant tout des signes généraux :

Atteinte de l'état général, parfois très marquée, hypertermie pratiquement constante à 38°, 38°5, 39° même parfois au début des poussées, ce fébricule s'amande ensuite et disparaît après l'installation des paralysies.

Le pouls est presque toujours accéléré et souvent plus que ne le voudrait la température, quelques fois tachycardie extrême à 160.

La tension artérielle est fréquemment élevée, 14 à 15, mais quelques fois bien plus, 18-20. Exceptionnellement peut exister une hypotension.

— les signes cutanés :

Caractérisent la forme mixte lorsqu'ils sont faits d'éruption bulleuse à l'exposition solaire, mais peuvent se voir à minima dans la porphyrie aiguë intermittente sous forme d'un hâle solaire prédominant aux régions découvertes et persistant même en plein hiver.

Cependant en cours de grossesse ce signe n'a que peu de valeur et peut être facilement confondu avec avec « le masque de grossesse ».

— les troubles endocriniens :

S'ils n'ont que la valeur de simple curiosité au cours de la grande crise de porphyrie, ils peuvent revêtir pour nous une très grande importance, puisque le plus fréquent d'entre eux est l'aménorrhée. Pour peu qu'elle ait précédé, ou qu'elle soit contemporaine du syndrome douloureux abdominal on entrevoit la multitude des diagnostics que cela peut évoquer.

— une multitude de petites perturbations :

doivent enfin être signalées, ce sont :

— des troubles hépatiques. WALDENSTRÖM avait déjà insisté sur l'augmentation presque constante de la bilirubinhémie qui va d'ailleurs de paire avec un sub-ictère très fréquemment noté et des perturbations de l'instantané hépatique.

— la formule sanguine accuse souvent une leucocytose à polynucléaires.

— Enfin, les perturbations hydroélectrolytiques sont surtout le fait des désordres digestifs, et deviennent parfois si graves qu'elles imposent une rééquilibration journalière selon les données du ionogramme.

7°) Le caractère évolutif :

Il a presque valeur de symptôme, se fait par poussées spontanées et imprévisibles, ou à la suite d'un facteur déclenchant.

Au cours de ces poussées les différents syndromes peuvent se grouper de façons diverses, ou rester isolés, engendrant ainsi de très nombreuses formes cliniques, dont la plus fréquente reste sans conteste la forme abdominale. Il existe cependant des formes psychiques pures, quant aux formes neurologiques, elles surviennent presque toujours après l'administration de thérapeutiques symptomatiques et en particulier de barbituriques.

Ces poussées sont de durée extrêmement variable, de quelques heures à plusieurs mois ou même années.

Entre les crises tous les signes disparaissent y compris la porphyrinurie et seul peut persister « le fond mental particulier » de ces malades.

Si le pronostic est absolument impossible à faire pour chaque cas particulier, il reste dans sa généralité assez grave. De toutes, la première poussée semble la plus redoutable, l'ensemble des auteurs estime sa mortalité entre 50 et 60 %. Cependant certains d'entre eux semblent actuellement beaucoup moins pessimistes :

BONDUELLE (45) ne cite qu'un décès sur sept malades avec un recul de 7 ans.

GARCIN (46 et 47) sur 22 cas observés en quinze ans n'en rapporte que 4.

Ainsi se présente l'aspect clinique de cette maladie, qui malgré les nombreuses investigations pratiquées chez les sujets qui en sont atteints, est encore loin de nous avoir révélé tous ses mystères. En effet :

Sur le plan physiopathogénique

Les nombreuses théories émises montrent bien l'insuffisance de chacune. Le seul fait certain et reconnu de tous est que l'on ne peut tenir les porphyrines, ni leurs précurseurs, comme responsables des troubles observés.

Quant à l'anatomie pathologique

WALDENSTRÖM écrivait : « dans cette maladie purement fonctionnelle, il ne faut pas s'attendre à trouver de lésions organiques spécifiques. »

Effectivement, au niveau du foie, n'a-t-on trouvé que des processus de stéatoses et de surcharge pigmentaire sans grande spécificité.

Au niveau du système nerveux les lésions ne sont ni constantes ni spécifiques, lorsqu'elles existent, elles prédominent sur le nerf périphérique et les cornes antérieures de la moelle épinière.

Avant de conclure cette étude clinique, nous allons envisager :
le diagnostic de la porphyrie aiguë intermittente
les thérapeutiques qui ont été proposées.

DIAGNOSTIC DE LA P.A.I.

C'est de lui que dépend l'avenir, et parfois la vie de ces malades. « Il suffit d'y penser », nous dit NESBITT (8) tant est caractéristique l'association de

- douleurs abdominales, vomissements, constipation,
- chez une malade au comportement particulier,
- qui présente des urines rouges.

En fait, avec sa réputation de maladie rare la porphyrie n'est souvent évoquée qu'à postériori, lorsqu'une laparotomie n'a rien montré, ou bien lorsqu'apparaissent les paralysies.

S'il suffit d'y penser, encore faut-il le faire d'emblée avant toute « agression thérapeutique » car là, plus qu'ailleurs, la moindre médication réputée éanodine peut avoir un retentissement gravissime.

Bien qu'il s'agisse d'une affection aussi peu chirurgicale qu'il soit possible de l'être, son diagnostic est, et reste, avant tout un diagnostic de chirurgie d'urgence, que l'on suspectera dès que chez une jeune femme l'intensité de la scène douloureuse abdominale contraste avec la pauvreté de l'examen, et dont l'interrogatoire révèle souvent une famille de « polycouturés de l'abdomen » ; les parents, une tante, une sœur, ont été opérés, l'un d'eux parfois est mort de façon inexplicable dans les suites opératoires ou a présenté un épisode paralytique spontanément résolutif. Voilà qui doit imposer l'examen des urines et le dosage des porphyrines, car c'est là le seul signe pathognomonique qui permette

d'affirmer avec une absolue certitude la porphyrie aiguë intermittente.

Ce dosage montre, au cours des crises, une porphyrinurie massive de plusieurs centaines de microgrammes par 24 heures et ceci surtout sous forme d'uroporphyrines dont le taux normal est, au plus, de 40 microgrammes par 24 heures. La recherche des précurseurs montre souvent un taux de porphobilinogène élevé ce qui est encore plus spécifique de l'affection.

Cependant il faut souligner la fugacité de cette porphyrinurie massive, aussi, a-t-on cherché à mettre au point un test qui permette d'affirmer le diagnostic entre les crises et même de révéler des porphyries latentes.

C'est le test de charge en glycolle (CASTAIGNE, 22).

Il consiste à faire ingérer 50 grammes de glycolle, moitié à 10 heures, moitié à 14 heures, à un sujet dont on recueille les urines toutes les heures de 8 heures à 18 heures et à 8 heures le lendemain.

Chez le sujet normal on ne retrouve pas de traces de porphobilinogène dans les différents échantillons d'urines.

Chez le porphyrique tous les échantillons recueillis après 14 heures en contiennent en plus ou moins grande quantité.

Il faut préciser qu'il s'agit d'un test inoffensif qui n'a jamais déclenché de crise chez les malades mais, sa technique est récente et encore peu répandue, il est donc encore difficile d'apprécier sa spécificité.

Ainsi malgré son grand polymorphisme et sa multitude de finesses sémiologiques, la porphyrie aiguë intermittente se révèle le plus souvent comme un abdomen aigu pseudo-chirurgical qu'il faut savoir reconnaître

- sur des arguments anamnestiques
- sur l'absence de signes physiques de certitude
- sur la présence d'urines fortement colorées.

LES THÉRAPEUTIQUES

L'ignorance dans laquelle nous sommes, du mécanisme intime de cette maladie, rend illusoire l'espérance d'un traitement cura-

tif réellement actif.

Cependant, il est un certain nombre de notions essentielles à avoir. Elles sont avant tout d'ordre

1°) Prophylactique

Si l'on ne peut les guérir, au moins faut-il ne pas les aggraver, et tous les auteurs s'accordent à reconnaître ce rôle aggravant à un certain nombre de médications dont il faudra absolument s'abstenir chez ces malades. Ce sont avant tout :

les barbituriques, quels qu'ils soient, quel que soit le mode d'administration, et les doses utilisées, ils seront proscrits de la façon la plus formelle, ainsi que toutes les préparations qui en contiennent même à des doses minimes.

Il faut signaler que ces malades sont d'autant plus exposés à ce risque qu'ils présentent souvent, comme on l'a vu, toute une série de petits troubles, angoisses, insomnies, pour lesquels il est habituel d'utiliser de telles médications sédatives.

D'autres hypnotiques non barbituriques sont également dangereux pour eux. On a déjà signalé le Sulfonal. Il en est de même du Doridène et du Nodular, ou encore du Sédormid.

Parmi les tranquillisants, l'atarax, l'équanil, ont été signalés comme susceptibles d'aggraver ces malades.

Certains analgésiques, en particulier le pyramidon, la phénylbutazone, ont déclenché des atteintes graves avec paralysies.

La quinine a également été incriminée, elle est en cause dans une au moins de nos observations.

Les sulfamides ont donné lieu à de nombreuses publications signalant des accidents survenus après leur administration.

Les diurétiques mercuriels, les métaux lourds, certains antibiotiques (Griséofulvine) ont été à l'origine de poussées graves. Et la liste n'est pas close, on signale certains anti-épileptiques (Hydantoïnes-zarontin) ou à l'inverse des psychotoniques (méjimide, acide phosphorique sous forme d'actiphos).

Parmi les hormones ce sont surtout celles que l'on rencontre au cours de la gestation qui ont été mises en cause : les gonadotrophines, les œstrogènes, la progestérone, et même les progestatifs

de synthèse ou certaines associations œstroprogestatives actuellement commercialisées (poluton-œstradiol, anovlar, lyndiol).

Mais nous analyserons plus attentivement leur rôle respectif au chapitre de l'action de la grossesse sur la porphyrie, où nous verrons que les auteurs ne sont pas tous unanimes.

Conscient de ce risque thérapeutique beaucoup plus grand chez les porphyriques que chez tout autre malade, il importe de n'user chez eux, qu'avec la plus grande circonspection des médications réputées inoffensives.

Outre ces médicaments il existe des produits de consommation courante (l'alcool) à leur déconseiller.

Sur le plan pratique il faudra avertir les malades de ces risques, et leur confier une liste des substances proscrites.

2°) Le traitement de la crise

N'est bien souvent que symptomatique, il a pour but

— **de soulager les douleurs** souvent atroces de ces malades. La majorité des auteurs désigne la Chlorpromazine (largactil) comme le médicament de choix car, il soulage les douleurs, calme bien les troubles psychiques et lutte contre l'élévation tensionnelle habituelle.

Tout récemment certains ont signalé une efficacité comparable avec la Guanéthidine (isméline).

En cas de crises convulsives, seul le chloral ou le bromure seront prescrits.

— **de corriger les troubles hydroélectrolytiques**, et la déshydratation parfois intense et en relation avec les vomissements.

— **Enfin de pallier à l'insuffisance respiratoire** lorsqu'elle s'installe au cours de l'évolution des paralyxies. Il faudra en rechercher les premiers signes ; diminution du temps d'apnée, impossibilité de la toux, légère cyanose, polypnée superficielle. Dès leur apparition il faut diriger ces malades de toute urgence vers un centre d'Assistance respiratoire en dehors duquel, il n'y a pas de salut pour eux.

Là, trachéotomisé, et mis sous appareil de respiration assistée, on peut espérer leur faire passer le cap de la paralysie respiratoire.

Là, ils bénéficieront aussi du nursing, et de la rééducation qui leur permettra, une fois la crise terminée, de récupérer au mieux leurs possibilités motrices et de retrouver ainsi une vie sociale normale, mais sur laquelle planera toujours le risque d'une nouvelle poussée.

Aussi, « le porphyrique dépend de son centre de réanimation respiratoire comme l'hémophile de son centre de transfusion ». A l'exemple de ceux-ci, ceux-là devraient être porteurs d'une carte mentionnant le nom et l'adresse de ce centre, où il importe de les faire hospitaliser dès les premières menaces respiratoires.

3°) Les traitements à visée étiopathogéniques

On en a proposé de nombreux, mais aucun n'est pleinement satisfaisant.

— les uns ont préconisé les chélateurs en se fondant sur l'hypothèse, très discutable, du rôle du zinc dans la survenue des accès, et de la similitude des crises de porphyrie avec les signes de l'intoxication saturnine, mais le B.A.L. puis l'E.D.T.A. n'ont pas donné de résultats encourageants.

— d'autres ont essayé d'épurer le milieu intérieur
soit par l'exsanguino transfusion
soit par l'épuration extrarénale
mais s'il y eut quelques améliorations, elles ne sont pas constantes, et restent très discutables.

— enfin en se basant sur le rôle de l'atteinte hépatique dans la porphyrie aiguë intermittente on avait depuis longtemps essayé :

les extraits de foie
les substances hépato-protectrices ; méthionine, choline
la corticothérapie
tout ceci sans le moindre résultat.

Récemment GAJDOS et Madame GAJDOS TÖRÖK, à la suite de leurs travaux expérimentaux encourageants sur l'action de l'acide adénosine 5 monophosphorique (ADENYL) sur la porphyrie expérimentale du rat blanc intoxiqué par l'hexachlorobenzène, ont essayé cette thérapeutique en clinique humaine. Il semble bien avoir eu des résultats satisfaisants avec 250 mg par jour, paren-

téral, chez 5 malades sur les 8 qu'ils avaient soumis à ce traitement. D'autres après eux, ont émis des avis divergents.

En fait comme le signale GAJDOS lui-même : « on ne peut exclure l'éventualité d'une rémission spontanée dont on connaît la fréquence et même, la stupéfiante rapidité au cours des épisodes aigus de la porphyrie idiopathique. »

DEUXIÈME PARTIE

Nos observations se répartissent ainsi :

— Deux sont celles des malades hospitalisées au cours de leur grossesse à la Clinique Obstétricale de Monsieur le Professeur PIGEAUD à l'Hôpital Edouard-Herriot.

— Une observation personnelle est une malade de Monsieur le Professeur Agrégé M. DUMONT.

— Trois observations ont été retrouvées à la Clinique des maladies infectieuses de Monsieur le Professeur BERTOYE, dans le pavillon d'Assistance respiratoire.

— Les deux dernières ont été reconstituées à partir des documents retrouvés dans les divers services où ces malades avaient été hospitalisées : Celui du Professeur TRAEGER à l'Hôpital de l'Antiquaille, du Professeur LEVRAT, du Professeur PAUPERT-RAVAULT, enfin à la maternité du Professeur Agrégé NOTTER, et même à partir des renseignements qu'a bien voulu nous communiquer le Docteur KATZMAN, Médecin traitant de l'une d'elles.

De ces 8 observations, de porphyrie associée à la grossesse, la seule qui ait été publiée, est celle dont nous avons brièvement parlé dans les premières lignes de ce travail.

La voici in extenso :

OBSERVATION N° I

Mme D... 29 ans fut adressée en septembre 1958 à Monsieur le Professeur PIGEAUD, par le Professeur TRAEGER, pour juger de l'opportunité d'un avortement thérapeutique.

Dans ses antécédents :

— on ne retrouve rien de particulier chez les ascendants et les collatéraux. Un frère, une sœur, en bonne santé.

— par contre les siens sont très chargés ;

A l'âge de quinze mois elle aurait présenté un épisode neurologique curieux : Hémiparésie droite, et cécité, qui auraient régressé spontanément.

A 7 ans, après une scarlatine, elle fait une néphrite aiguë avec albuminurie persistant plusieurs années.

A 27 ans elle présente deux nouveaux épisodes néphritiques aigus post-angineux.

Depuis plusieurs années, elle a remarqué un brunissement extrêmement rapide à l'exposition solaire avec parfois même éruption bulleuse.

Elle a déjà mené à terme deux grossesses normales, ses deux enfants sont actuellement en bonne santé.

L'histoire actuelle :

— A débuté brutalement, avec l'avènement d'une troisième grossesse non désirée. Dernières règles : 29 juillet 1958.

— Trois jours à peine après son retard de règles, c'est-à-dire début septembre, elle prend deux comprimés de quinine dans un but abortif. Le lendemain apparaît un syndrome douloureux abdominal extrêmement bruyant avec vomissements incessants et arrêt du transit, ce qui motive son hospitalisation le 12 Septembre dans le service de chirurgie du Docteur FRANCILON à l'Hôpital de Sainte-Foy-lès-Lyon.

— A l'entrée, l'examen clinique est négatif, la température est à 37°4, la TA à 14/7. Cependant, devant l'aggravation incessante de la scène clinique et sur la foie d'une douleur au toucher vaginal on décide d'intervenir de peur de laisser passer une grossesse extra utérine.

L'intervention ne révèle rien d'anormal ; utérus gravide.

Ce n'est qu'ultérieurement, au cours d'un prélèvement d'urines par sondage pour une réaction biologique de la grossesse, que l'on est frappé par la couleur rouge sombre des urines ; le dosage des porphyrines urinaires affirme le diagnostic de porphyrie aiguë :

Uroporphyrinés ; 40.000 microgrammes par litre et du même coup explique les suites opératoires troublées par

— une aggravation du syndrome douloureux abdominal, des vomissements

— impression d'étouffement de striction thoracique.

La malade est alors transférée dans le service du Professeur TRAEGER où, avec la rééquilibration hydroélectrolytique, les signes cliniques régressent. Mais

— dix jours après l'intervention, nouvelle crise douloureuse abdominale, vomissements incessants, météorisme inquiétant, altération de l'état général,

à tel point que l'on évoque une occlusion post-opératoire. Mais la réapparition d'urines rouges signe une nouvelle crise qui régresse en 48 heures.

— 20 jours après l'intervention, début Octobre, alors que la malade allait bien, sans que rien ne le laisse prévoir, s'installe une troisième crise de porphyrie identique aux précédentes mais qui, cette fois, devait durer tout le mois d'octobre, altérant progressivement l'état général, les douleurs abdominales incessantes, les vomissements, la persistance d'une porphyrinurie élevée :

Coproporphyrines à 2.900 microgrammes

Uroporphyrines à 4.860 microgrammes

firent suspecter le rôle aggravant de la grossesse, c'est alors que le malade fut adressée au Professeur PIGEAUD.

Dans le service, les troubles s'amendèrent spontanément et on a vu que le Professeur PIGEAUD refusa de poser l'indication d'un avortement thérapeutique.

« L'apparition d'un tel syndrome pouvait faire discuter l'interruption thérapeutique de la grossesse.

— en faveur de cette attitude plaidait la crainte de l'apparition de crises plus graves mettant la vie de cette malade en danger.

— contre, il y avait d'une part le fait que cette malade avait ingéré de la quinine dont on sait le rôle possible dans le déclenchement de poussées de cette maladie, d'autre part l'absence de toute bibliographie relative à cette association rendait cette décision bien difficile à prendre ».

On connaît la suite, la grossesse se déroula parfaitement normalement et la malade a accouché au début de Mai 1959 d'un bel enfant vivant de sexe féminin.

Elle a été revue au mois de Juin : tout allait bien.

Elle a été perdue de vue depuis.

Résumé et commentaires :

Cette observation mérite plusieurs remarques

— l'épisode neurologique survenu à 15 mois était peut être, chez cette malade, une manifestation extrêmement précoce de sa porphyrie, car bien qu'il s'agisse d'un fait très rare, certains auteurs (ROTHMAN 50 - BAUER 51) ont signalé la survenue de crises de porphyrie aiguë chez le très jeune enfant.

— la symptomatologie cutanée qu'elle présentait depuis plusieurs années semble faire de cette porphyrie, une porphyrie de type mixte.

— les antécédents rénaux auraient pu faire craindre l'apparition d'une néphropathie gravidique si, comme certaines observations pourraient le laisser croire, la porphyrie avait été un facteur favorisant de la dysgravidie.

— enfin, le rôle de la grossesse comme facteur déclenchant ou aggravant de cette porphyrie est, ici au moins, très discutable puisque d'une part,

deux grossesses s'étaient déjà déroulées sans ennui, d'autre part, la crise s'est manifestée le lendemain de la prise de quinine, et qu'enfin les symptômes se sont spontanément effacés alors que la grossesse continuait.

OBSERVATION N° 2

Il s'agit de notre observation personnelle.

Mlle P... Françoise, devenue Mme C... depuis 1965 est une porphyrique connue et suivie depuis 4 ans par le Professeur TRAEGER, qui l'a adressée au Professeur Agrégé M. DUMONT à l'occasion de sa première grossesse.

L'anamnèse

Ne révèle aucun antécédent héréditaire notable, les parents sont en bonne santé.

Françoise est l'aînée de sept enfants, un frère et 5 sœurs, dont une a présenté en 1956 un purpura rhumatoïde.

Par contre ses antécédents personnels sont assez riches.

— à dix ans luxation du coude, réduite sous anesthésie générale sans incident.

— réglée pour la première fois à 14 ans, cycle régulier, 28-30 j/4 j.

— ses parents signalent qu'il s'agit d'une enfant nerveuse, caractérielle (menace de fugues).

— à 16 ans et demi, le 13 mars 1962, elle est adressée, par le Docteur MALICIER, son médecin, dans le service du Professeur TRAEGER, pour néphrite aiguë post-angineuse.

A l'entrée, s'il existe bien une oligurie foncée, il n'y a ni albuminurie, ni piurie. La malade se plaint de douleurs diffuses, rachialgies, myalgies, douleurs abdominales, la température est à 38°2.

A l'examen, jeune fille en bon état général, 60 kg, 1,66 m. aucun signe physique net, en dehors d'une hyperesthésie de la fosse iliaque droite et de la fosse lombaire.

Devant cette oligurie foncée on demande une cytochimie urinaire qui est normale, et un compte d'Addis qui est également normal, ce qui élimine une néphrite aiguë et une pyélonéphrite.

— le 20 mars 1962, après une semaine d'hospitalisation, et devant la négativité des investigations rénales, on s'oriente vers une affection hépatique: hépatite virale à la phase préictérique, car la symptomatologie s'est modifiée, les douleurs abdominales prédominent dans l'hypochondre droit, il existe des vomissements, une asthénie, mais l'examen reste toujours négatif en dehors de l'état sabural des voies digestives, l'instantané hépatique montre des tests de floculations perturbés.

Subitement dans la soirée du 20 mars les douleurs abdominales deviennent suraigües, et dans la crainte de laisser passer une affection chirurgicale, la malade est mutée en chirurgie.

Là, heureusement les douleurs s'estompent, la température se normalise, et devant la négativité de l'examen clinique la malade n'est pas opérée.

— le 23 mars 1962, l'ictère que l'on attendait ne se manifeste toujours pas, mais par contre apparaît une éruption confluente scarlatiniforme avec clocher termique à 39°, angine rouge et polymicroadénopathie. On évoque alors une maladie infectieuse, scarlatine ou mononucléose infectieuse, la première est éliminée rétrospectivement sur l'absence de desquamation, par contre en faveur de la seconde, une réaction de Paul BUNEL et DAVIDSON est revenue positive, et pourtant la formule sanguine ne montre pas de monocytose.

— le 30 mars, en reprenant l'histoire de cette malade, on évoque la possibilité d'une crise de porphyrie aiguë intermittente et l'on demande un dosage des porphyrines, qui est fait le 24 avril 1962 alors que les urines sont redevenu normales : il montre :

Uroporphyrines 416 microgrammes/24 heures

70 % d'isomères III

Coproporphyrines 380 microgrammes/24 heures

présence de porphobilinogène 590 microgrammes/litre ce qui affirme le diagnostic. Tous les symptômes ont disparu, la malade est rendue à sa famille avec un traitement de NICOBION, et une lettre est faite à son médecin pour l'avertir du risque des médicaments sédatifs.

— fin juin 1962, nouvelle hospitalisation pour bilan, la malade va bien, les urines sont normales à l'émission mais contiennent toujours une porphyrurie élevée.

le 28 juin 1962, uroporphyrines 546 microgr./litre

coproporphyrines 274 microgr./litre

porphobilinogène 480 microgr./litre

— le 13 mars 1963, un an après sa première hospitalisation, la malade revient à la consultation parce qu'elle vient de présenter une crise douloureuse abdominale, avec tendance dépressive (pulsion suicidaire) épisode de constriction thoracique, mais les urines sont normales.

uroporphyrines 127 microgr./litre.

coproporphyrines 660 microgr./litre

— au mois d'août de la même année, nouvelle crise douloureuse abdominale avec, cette fois, émission d'urines colorées.

uroporphyrines 1.870 microgr./litre

coproporphyrines 5.230 microgr./litre

une enquête familiale est alors entreprise et donne les résultats suivants :

	Septembre 1963		Octobre 1963	
	Urop	Coprop.	Urop	Coprop.
Père	50	412	39	990
Mère	0	56	0	16
Françoise	240	4516	630	5800
Jacqueline	52	1613	42	110
Cécile	6	186	18	36
Myriam	0	18	0	20
Jean-Pierre	0	140	0	15
Dominique	0	25	0	10
Annick	0	20	0	10

Tous ces taux sont exprimés en microgr./litre.

Depuis, Françoise est suivie périodiquement.

— En avril 1964, elle présente sa quatrième crise de porphyrie dont elle connaît parfaitement bien les symptômes.

Elle a d'abord présentée une asthénie, des céphalées intenses, une irritabilité, une constipation opiniâtre, puis des loulours abdominales très intenses avec vomissements et température à 38°6, les urines cette fois sont très foncées véritablement porto et les dosages révèlent

le 15 Avril 1964, Uroporphyrines 11.000 microgr./litre

Coproporphyrines 18.140 microgr./litre

Porphobilinogène 2.500 microgr./litre

Acide delta amine lévulinique 8.500 microgr./litre

L'histoire actuelle :

- Depuis, elle s'est mariée, elle est revue au mois d'octobre 1965 au début d'une première grossesse, celle-ci est bien tolérée en dehors de quelques nausées qui n'ont rien à voir avec celles très pénibles qu'elle connaissait au cours de ses crises de porphyries.

Elle est examinée au cours de son troisième, sixième, et huitième mois par le Professeur Agrégé DUMONT qui ne note rien d'anormal.

Pas d'albuminurie

Pas d'œdème

Pas d'hypertension

Hauteur utérine normale

— le 18 Mai 1966, un dosage d'acide urique dans le sang est à 53 mg/l.

— le 30 Mai 1966, elle accouche normalement d'un garçon de 3.300 g. qui crie immédiatement.

Elle a reçue une injection intra-veineuse de SPASMALGINE au début de la dilatation qui a duré 5 heures, l'expulsion a duré 30 minutes et elle a subi au cours de celle-ci une infiltration des nerfs honteux internes à la MILLICAINE

Les suites de couches ont été normales.

La malade est revue le 24 juin 1966 ; elle allaite son enfant, n'est pas réglée, n'a pas présenté de crise.

On la revoit le 27 juillet, elle continue à allaiter, ne présente aucun trouble.

Résumé et commentaires :

— Dans cette observation, il semble intéressant de noter l'âge relativement précoce de l'apparition de la première crise ; 16 ans et demi. Il est possible qu'elle ait été déclenchée, ou plus exactement aggravée par un épisode infectieux, peut-être une mononucléose, car les urines foncées et les douleurs abdominales ont précédé de dix jours l'apparition de l'éruption.

— l'enquête familiale semble révéler que des deux parents, c'est le père qui est porteur de la tare génétique.

Parmi les enfants, chez Françoise, la porphyrie s'est déjà manifestée cliniquement, il est probable que Jacqueline présente une porphyrie encore à l'état latent, aussi est-il prudent de la soumettre aux mêmes mesures de prophylactiques que sa sœur.

— enfin et surtout il est ici bien évident que la grossesse n'a pas joué le moindre rôle aggravant dans cette porphyrie, qui, par quatre fois déjà avait fait bruyamment parler d'elle.

OBSERVATION N° 3

Mlle F... Jacqueline, 16 ans fut hospitalisée au septième mois de sa grossesse pour un syndrome douloureux abdominal, d'abord à Valence, puis à la Clinique Obstétricale du Professeur PIGEAUD à l'Hôpital Ed.-Herriot.

Les antécédents :

Sont ici particulièrement chargés et très évocateurs.

— **sa grand-mère paternelle**, Madame F... a été hospitalisée le 20 décembre 1952, dans le service de chirurgie du Professeur DELORE à l'Hôpital de la Croix-Rousse pour des douleurs des deux genoux apparues depuis six mois, et des crises douloureuses abdominales récidivants depuis plusieurs années, avec vomissements, constipation tenace, et parfois accompagnée de température et d'urines foncées.

A l'entrée, l'examen clinique est négatif, on évoque une lithiase vésiculaire que n'objective pas les radiographies biliaires, par contre, le phénodiol utilisé pour la préparer déclenche une crise douloureuse abdominale très violente avec urines foncées.

Dix jours après, le 30 Décembre 1952, apparition d'un syndrome neurologique à type de paraplégie flasque et douloureuse, rapidement extensif, touchant les membres supérieurs puis les muscles du cou avec paralysie diaphragmatique et mort subite le 16 janvier.

La vérification anatomique ne montre aucune lésion et l'anatomie pathologique ne révèle aucune altération spécifique au niveau des viscères et du système nerveux.

Rétrospectivement il semble que l'on puisse affirmer le diagnostic de porphyrie aiguë intermittente, bien qu'à l'époque il n'y ait pas eu de dosage de porphyrines urinaires, car :

— non seulement la symptomatologie clinique est très évocatrice de cette maladie.

— mais surtout, parmi ses enfants, une fille, Simone, un fils Lucien, et une petite-fille, Jacqueline notre malade, ont présentés une porphyrie aiguë intermittente certaine.

Il semble donc intéressant de remarquer que cette grand-mère porphyrique a eu huit enfants sans que l'on signale d'accidents au cours de ses huit grossesses. Cependant, nous n'avons pu avoir plus de précisions sur ces grossesses déjà lointaines, aussi ne faisons nous que les signaler sans les inclure dans les 15 grossesses que totalisent nos huit observations.

— **sa fille, Simone, tante de Jacqueline**, est une malade que nous connaissons particulièrement bien, pour l'avoir cotoyée au cours d'un semestre d'Externat, effectué dans le service de Monsieur le Professeur BERTOYE où elle est hospitalisée depuis trois ans pour une porphyrie aiguë intermittente d'une gravité extrême, qui a fait d'elle une grabataire, tétraplégique, avec une amyotrophie impressionnante et actuellement sans espoir de récupération. Voici brièvement résumée son observation.

Elle a 30 ans, elle est religieuse, dans sa communauté elle présentait déjà des troubles névropathiques qui motivèrent une consultation psychiatrique. En Octobre 1963, elle présente un grand drame abdominal qui fit pratiquer une laparotomie exploratrice sous anesthésie générale au Penthotal : on ne trouve rien. Les jours suivants, elle présente une amaurose, et des paralysies avec émission d'urines rouges. Le diagnostic de porphyrie aiguë intermittente est fait dans le service du Docteur DEPAILLAT à l'Hôpital Général de Tulle. Un début de paralysie respiratoire fait transporter la malade d'urgence par hélicoptère dans le service d'assistance respiratoire de la Croix-Rousse. Là, elle est trachéotomisée et mise sous ventilation assistée à l'aide d'un appareil d'Engstrom.

La porphyrie est confirmée par la présence d'une porphyrinurie massive : Uroporphyrines 6.300 microgr./litre avec 80 % d'isomère III

Coproporphyrines 252 microgr./litre, présence de 6.300 microgr./litre de porphobilinogène, et de 30.000 microgrs d'acide delta amino lévulinique. Depuis, l'évolution a été particulièrement grave, la malade a fait quatre poussées de porphyrie avec douleur abdominale, extension des paralysies amyotrophie impressionnante, et troubles psychiques très importants, les urines ont contenues jusqu'à 13.900 microgr. d'uroporphyrines par litre.

— **le père de Jacqueline**, Monsieur F... Lucien 41 ans a lui aussi été hospitalisé récemment dans le service du Professeur BERTOYE pour état

dyspnéique alors qu'il avait déjà à plusieurs reprises présenté des crises douloureuses abdominales avec paresthésie des membres supérieurs, érythème bulleux à l'exposition solaire, et émission d'urines foncées.

Ces antécédents particulièrement évocateurs nous ont permis d'orienter d'emblée le diagnostic chez Jacqueline dont voici l'histoire.

Pas d'antécédent personnel :

Jusqu'à 15 ans et demi sa vie s'est déroulée sans incident, puberté normale.

L'histoire actuelle :

Début au septième mois d'une grossesse qui jusque là avait évolué normalement.

Le 19 Novembre 1964 elle entre à l'Hôpital général de Valence pour pyélonéphrite : température à 40°, douleurs lombo-abdominales, oligurie brun-sombre. La cyto-bactério-chimie urinaire montre effectivement une pyurie et la malade est mise aux antibiotiques. Mais, cette « pyélite » se montre particulièrement rebelle, puisque la température reste à 39-40° malgré : 10 millions de péniciline.

0,50 gramme de Tifomycine
1 gramme de Terramycine
6 comprimés de Rufol
par jour

De plus les urines restent foncées, la malade vomit, présente une constipation opiniâtre, se plaint surtout de douleurs abdominales, l'état général s'aggrave, une dyspnée inquiétante s'installe.

C'est alors, qu'elle est hospitalisée dans le service du Professeur PIGEAUD où elle arrive le 25 Novembre 1964.

— en fait, l'interrogatoire révèle que les urines étaient brun-sombre un mois déjà avant que se manifestent les signes infectieux, et déjà elle se plaignait de douleurs abdominales et de myalgies diffuses.

— à l'examen on est frappé par la pâleur de la malade. L'état général est profondément altéré, il existe une polygnée superficielle que ne peut expliquer un léger hydramnios (hauteur utérine 27 cm). Le pouls est à 120, la TA à 9,5.

— les examens paracliniques objectivent :

— l'anémie : 3 millions 400.000 hématies, leucocytose 17.200 85 % P.N.

Par contre la pyurie a pratiquement disparue et la cytochimie urinaire est presque normale.

Le dosage des porphyrines, fait alors que les urines s'étaient normalisées, montre cependant une uroporphyrinurie supérieure au maximum physiolo-

gique (40 microgr./24 heures) : 70 microgr./24 heures).

Le 27 Novembre la malade est vue par le Professeur PIGEAUD :

« On peut admettre, d'une part une pylite expliquant la température élevée et la leucocyturie, d'autre part, une crise de porphyrie aiguë intermittente chez cette malade aux antécédents chargés et qui, depuis un mois déjà présentait des urines foncées, des douleurs abdominales et des myalgies diffuses. »

L'état général s'est amélioré dans les derniers jours de Novembre, avec la réhydratation et les transfusions sanguines.

Le 2 Décembre 1964 la malade quitte le service en bon état, la grossesse continue d'évoluer normalement.

On a su par la suite que les crises ne s'étaient pas répétées, et que Jacqueline a accouché spontanément à terme. La mère et l'enfant sont actuellement en parfaite santé.

Résumé et commentaires :

Dans cette observation ; l'extrême richesse des antécédents familiaux a permis d'orienter d'emblée le diagnostic.

Il faut remarquer le très jeune âge de la survenue de la première crise comme dans le cas précédent.

Enfin, ici on ne retrouve aucune cause déclenchants certaine ; la malade n'avait pas pris de barbituriques, l'épisode infectieux urinaire et l'antibiothérapie semblent avoir été postérieurs au début de la crise puisque depuis un mois déjà les urines étaient foncées et la malade se plaignait de douleurs diffuses.

Si bien que l'on peut se demander si la grossesse n'a pas été un facteur révélateur de l'affection. Mais, on ne peut l'affirmer.

OBSERVATION N° 4

Mme Do... Marie-Louise, d'origine Hongroise, a 36 ans, elle a été hospitalisée dans le service du Professeur BERTOYE au mois d'août 1966, aussi avons-nous pu aller l'interroger nous-même.

Dans ses antécédents :

Aucune notion de porphyrie certaine, mais de nombreux détails nous inclinent à penser qu'il s'agit là d'une famille particulièrement touchée par cette maladie. En effet :

— sa mère est décédée subitement dans les suites immédiate d'une cholécystectomie.

— son père, lui aussi est mort dans les suites d'une intervention gastrique.

— elle a quatre sœurs et un frère, celui-ci toujours en hongrie ne correspond plus avec sa famille, mais ses quatre sœurs ont toutes présentées, à plusieurs reprises, des crises douloureuses abdominales avec vomissements, toutes les quatre ont été opérées au cours de l'une de ces crises, pour l'une d'entre elles on aurait pratiqué l'ablation d'un « kyste de l'ovaire ». ?

Les antécédents personnels :

sont également intéressants à détailler.

— rien de particulier dans l'enfance, réglée régulièrement depuis l'âge de 14 ans (cycle 28/3-4 jours) mariée à 20 ans.

— première grossesse en 1951 : elle s'est déroulée normalement et s'est terminée par l'accouchement spontané à terme d'un garçon de 3.350 g qui a crié immédiatement.

— au cours de sa deuxième grossesse, en 1962, elle a présenté brutalement au troisième mois un syndrome douloureux abdominal aigu avec vomissements à la moindre prise alimentaire et constipation opiniâtre elle est hospitalisée dans une clinique chirurgicale de Saint-Etienne où on parle de l'opérer. Mais, on surseoit à l'intervention en raison de l'apparition d'un syndrome psychiatrique avec agitation délire hallucinatoire et température à 38°. On décide de l'envoyer dans un service de psychiatrie mais la malade refuse et sort en signant une décharge. Chez elle, la constipation a cédée à un lavement, les symptômes douloureux ont spontanément disparus, et a grossesse a continuée d'évoluer sans qu'une nouvelle crise se manifeste. Elle a accouché normalement à terme d'une fille de 2.500 g qui a actuellement 14 ans, est réglée depuis 5 mois et ne présente aucun trouble.

— la troisième grossesse, deux ans après en 1954 se déroule sans ennui et la malade accouche normalement d'un enfant de 3150 g qui a toujours été en bonne santé.

— l'année suivante, en 1955, elle présente à nouveau un syndrome douloureux abdominal très intense avec vomissements et constipation très tenace, elle est à nouveau hospitalisée en chirurgie et devant l'intensité de ses douleurs on pratique une laparotomie exploratrice sous anesthésie générale gazeuse (ou masque) au cours de laquelle on aurait enlevé un petit kyste de l'ovaire non tordu.

— en 1960, la malade présente une troisième crise douloureuse abdominale avec vomissements incessants, sub-ictère et fébricule, qui motivent une radiographie biliaire où l'on découvre une lithiase. Mais ces troubles disparaissent comme par enchantement et elle échappe à une nouvelle intervention.

L'histoire actuelle :

Début en mai 1966, par l'installation d'une aménorrhée alors que la malade n'est pas enceinte (un test biologique de grossesse est négatif)

qu'elle n'a que 36 ans et ne présente aucun signe qui puisse faire penser à une ménopause précoce.

Le 15 Août 1966, brutalement apparaissent de très violentes douleurs abdominales qui durent plusieurs heures, s'accompagnant de vomissements épuisants, d'un sub-ictère, d'émission d'urines rouges, et d'une température à 38°5, elle est à nouveau hospitalisée en chirurgie à Saint-Etienne, et cette fois on décide une cholécystectomie en vue de laquelle la malade est mise à un traitement antibiotiques à base de Rifocine, elle reçoit des sédatifs : Spasmalgine, Sedol, viscéralgine et enfin prinperan. Mais la veille de son intervention apparaissent des troubles neurologiques rapidement extensifs : parésie des membres inférieurs; puis des membres supérieurs.

Le 29 Août elle est quadraplégique, la Ponction lombaire pratiquée dans le service du Docteur CORAJOD à l'Hôpital Bellevue de Saint-Etienne ne montre qu'un élément figuré, et une albuminorachie normale à 0,20 gramme par litre. Le 30 Août apparaissent des signes de déficit respiratoire et la malade est adressée d'urgence à l'Hôpital de la Croix-Rousse dans le service d'assistance respiratoire du Professeur BERTOYE.

A l'entrée la température est à 38°, il existe un sub-ictère, l'examen révèle une quadriplégie flasque, abolition de tous les réflexes ostéo-tendineux, troubles de la sensibilité subjective à type de paresthésies pénibles, pas d'atteinte des nerfs crâniens mais, parésie respiratoire nette, la malade ne peut tousser ni parler à voix haute et présente une aspiration du creux épigastrique à chaque inspiration signant la paralysie phrénique. Il n'y a cependant pas de cyanose mais le dosage des gaz du sang montre

- une légère hypercapnie : P. CO₂ 59 mhg
- une désturation oxyhémoglobinée : 91,5 %
- et une acidose métabolique : Ph. 7,52 RA. 74 volumes.

Le lendemain 31 Août, devant l'aggravation de la paralysie respiratoire, la malade est trachéotomisée et ventilée par voie endo-trachéale.

Le diagnostic de porphyrie semble très probable cliniquement et, est affirmé par les dosages successifs de la porphyrinurie.

le 31 août Uroporphyrines 55 microgr./litre

Coproporphyrines 1536 microgr./litre

48 heures après les urines sont à nouveau foncées et la porphyrinurie est massive.

le 2 septembre : Uroporphyrines 11.350 microgr./litre

Coproporphyrines 1.470 microgr./litre

avec une diurèse de 1.800 cm³, soit près de 20.000 microgr. d'Urop./24 h.

Les examens paracliniques objectivent une légère anémie à 3.800.000 GR. et une leucocytose à 10.000 GB

Les tests hépatiques sont légèrement perturbés :

- Mac Lagan : 2 Kunkhel : 13 Hanger : +

— Transaminases GTO : 107 U GTP : 55 U, les OCT sont à 16 unités. Bilirubine libre 17 mg et conjuguée 8 mg.

Au dixième jour de son hospitalisation l'état moteur est inchangé, cependant s'amorce une petite récupération respiratoire, la malade peut être débranchée de son appareil pendant quelques instants.

Le 30 Septembre après un mois d'hospitalisation et de traitement par 600 mg d'Adényl, la quadriplégie amorce une discrète régression, la malade peut hausser les épaules, et a retrouvé quelques mouvements de flexion des doigts, par contre elle a récupéré une autonomie respiratoire complète.

Au moment où nous écrivons ces lignes malgré son traitement d'Adényl la malade fait une deuxième poussée.

Résumé et commentaires :

Dans cette observation il convient de remarquer la densité de la consommation chirurgicale de cette famille.

Le père et la mère sont tous deux décédés dans les suites d'interventions. Cela ne signifie évidemment pas que tous deux étaient porphyriques. Mais si cela était, nous nous trouverions en présence d'une « lignée pure » de porphyriques, où tous les enfants devraient être atteints de la maladie. Or il est curieux de constater que sur les six enfants, notre malade a une porphyrie certaine, ses quatre sœurs ont présenté des syndromes douloureux abdominaux qui n'étaient peut être qu'un signe de la maladie, et enfin le frère ne donne plus de nouvelles et on ignore s'il est toujours en vie. Devant une telle série de coïncidences on regrette qu'il n'ait pas encore été possible de faire une enquête génétique à cause de la dispersion de cette famille.

Par ailleurs, en ce qui concerne notre malade, les troubles qu'elle a présenté au troisième mois de sa deuxième grossesse sont on ne peut plus évocateurs d'une crise de porphyrie aiguë intermittente : on y retrouve le syndrome abdominal qui a bien failli la faire opérer et le syndrome psychiatrique qui l'a sauvée du risque d'une anesthésie générale aux bases barbituriques.

Ici, l'hypothèse de l'influence aggravante de cette grossesse ne peut être exclue, cependant il faut remarquer que : sa première grossesse n'avait rien déclenché, la deuxième malgré ce début s'est fort bien terminée, la troisième enfin, deux ans après cette première crise n'a pas fait réapparaître de poussées, lesquelles se sont manifestées alors qu'elle n'était pas enceinte et ceci à plusieurs reprises ; probablement en 1955, en 1960 et enfin de façon absolument certaine en 1966.

Aussi cette crise survenue au début de la deuxième grossesse n'a peut être été en fin de compte qu'une simple coïncidence.

OBSERVATION N° 5

Mme M... Huguette 37 ans a elle aussi été hospitalisée dans le service d'assistance respiratoire de la Croix-Rousse.

Aucun antécédents héréditaires ni collatéraux n'est signalé dans cette observation.

Ses antécédents personnels :

révèlent une personnalité névropathique, hyper-émotive.

— A 20 ans à la suite de l'interruption de ses études, elle présente un épisode d'anorexie mentale avec refus total d'alimentation et amaigrissement important. A peu de temps de là, elle fait un ictère passager après un deuil.

— mariée, elle mène à terme une grossesse à l'âge de 25 ans, celle-ci s'est déroulée normalement ainsi que l'accouchement. L'enfant est en bonne santé. Mais, elle ne s'entend pas avec son mari et divorce.

— à 30 ans, tuberculose du sommet dusommet gauche traitée par colapsothérapie et actuellement stabilisée.

— à 32 ans, après un nouveau deuil, qui l'éprouve beaucoup, elle présente des douleurs diffuses à type de brûlure, de parasthésies diffuses sur tout le corps mais prédominant aux articulations avec impossibilité de marcher. Troubles qui disparaissent spontanément semble-t-il.

L'histoire actuelle :

Débute en mars 1959, à 37 ans, par un syndrome douloureux abdominal avec vomissements et à nouveau paresthésies à type de brûlures sur tout le corps. Elle est hospitalisée en milieu chirurgical où une appendisectomie ne supprime pas les douleurs abdominales ; elle continue à souffrir de façon si « spectaculaire » qu'on la considère dès lors comme une hystérique, et qu'on l'envoie en convalescence dans sa famille à Paris pour la changer de milieu. Là, le 12 Avril 1959 elle présente un nouvel épisode anorexique, refuse toute alimentation, maigrie et se remet à vomir. Sa famille la ramène à Lyon. Au cours du voyage elle aurait présenté une hémophysie. Le 17 Avril 1959, elle entre à la Clinique du Docteur CARRIER. Le lendemain, elle s'étonne de la couleur brune de ses urines et devant l'aggravation rapide de l'état général et l'apparition d'une pâleur anémique, elle est hospitalisée dans le service du Professeur CROIZAT à l'Hôpital Edouard-Herriot où elle ne reste que 48 heures, car, sont apparues une hyporéflexivité et une parésie respiratoire qui justifie son hospitalisation dans le service d'assistance respiratoire de l'Hôpital de la Croix-Rousse. A l'entrée, le 20 Avril 1959, on est frappé par la précarité de l'état général, la malade est amaigrie, déhydratée, d'une pâleur impressionnante, les lèvres décolorées, la paume des mains livide, cependant existent sur ce fond de pâleur :

- un teint bistre prédominant au niveau des régions découvertes,
- et un sub-ictère conjonctival.

de plus, la malade est dans un état de prostration et de confusion mentale rendant impossible tout interrogatoire.

L'examen clinique est négatif en dehors d'une température à 38°6, d'une TA à 9 et d'un pouls à 125. Les réflexes sont obtenus mais il existe une amyotrophie importante. Il n'y a pas de paralysie respiratoire.

Les examens para-cliniques confirment l'anémie :

GR : 2.150.000

GB : 15.000

Le sondage pratiqué en raison d'une rétention ramène des urines très foncées, porto, dans lesquelles le dosage de la porphyrinurie affirme le diagnostic : Uroporphyrines 4.350 microgr/litre.

La recherche du porphobilinogène par spectre d'absorption est très positive. La malade est mise en perfusion et reçoit du NICOBION.

Pendant les trois premiers jours de l'hospitalisation, sous l'effet de la réhydratation et les transfusions, l'état général s'améliore mais l'état psychique reste très altéré, la malade est agitée et délire par bouffées. Au sixième jour, elle est transformée, il n'y a plus de troubles psychiques, la température est redevenue normale mais les urines contiennent toujours d'importantes quantités de porphyrines :

55.000 microgr./24 heures d'Uroporphyrines avec 80 % d'Isomère III.

14.500 microgr./24 heures de Coproporphyrines.

la symptomatologie cutanée s'est modifiée, le teint bistre a fait place à une éruption bulleuse et la malade nous révèle qu'elle avait depuis longtemps présenté des phénomènes analogues à l'exposition solaire. Au début du mois de Mai 1959, la malade va très bien malgré la persistance de la porphyrinurie et quitte le service. Elle n'a pu être contactée depuis.

Résumé et commentaires :

Il s'agissait donc d'une porphyrie de type mixte avec symptomatologie cutanée.

Il est fort probable que les troubles psychiques et douloureux qu'elle présentait depuis l'âge de 20 ans n'étaient que des manifestations intermittentes de cette maladie.

Il est bien certain qu'ici la grossesse, n'a pas eu le moindre rôle déclenchant ou aggravant.

OBSERVATION N° 6

Mme G... Madeleine, 50 ans, est la femme d'un Médecin Valentinois.

Elle fut hospitalisée le 1^{er} Juillet 1962, au Centre d'assistance respiratoire de l'Hôpital de la Croix-Rousse.

Aucun antécédent familial :

ne permet de suspecter de porphyrie chez les ascendants et collatéraux.

Ses antécédents personnels :

sont tout aussi pauvres. En 1950, elle aurait présenté une tuberculose cutanée de l'avant-bras.

Mariée, elle a mené à terme trois grossesses sans ennui, ses trois enfants sont actuellement en bonne santé.

Elle est ménopausée depuis deux ans.

L'histoire actuelle :

Débuté dans les suites immédiates d'une intervention rénale, pyélotomie et ablation d'un calcul, pratiquée le 12 Juin 1962 à Valence sous anesthésie général au Nesdonal.

Au réveil vives douleurs du mollet gauche, léger sub-ictère des conjonctives et irritabilité inhabituelle chez elle.

Trois jours après, le 15 Juin, apparaissent des paresthésies des membres inférieurs à type de fourmillements et de douleurs fugaces. Il existe une abolition des réflexes rotuliens et une amyotrophie d'installation rapide.

Le lendemain, état nauséux avec douleur épigastrique en barre. La parésie des membres inférieurs s'affirme et s'étend rapidement aux membres supérieurs et aux muscles respiratoires ce qui motive son admission d'urgence à l'Hôpital de la Croix-Rousse le 1^{er} juillet 1962.

A l'entrée, les douleurs épigastriques persistent mais l'examen abdominale est négatif, la malade est apyrétique, le pouls est à 100 et la TA à 13/7. Il existe une quadriplégie flasque, douloureuse, totale. L'atteinte respiratoire est minime. Les urines sont rouges, mais la plaie de pyélotomie n'est pas encore cicatrisée et l'on pense à une hématurie.

La ponction lombaire est légèrement perturbée : 5 éléments

Albuminorachie : 0,79 g./litre

Glycorachie : 1,20 g./

mais elle explique mal ces paralysies.

La cytochimie urinaire ne montrant que quelques rares hématies on pense à une porphyrie aiguë intermittente que le dosage de la porphyrinurie affirme formellement : le 3 juillet 1962.

Uroporphyrines : 7.400 microgr./litre. Isomère III 90 %.

Coproporphyrines 772 microgr./litre.

Au septième jour la quadriplégie persiste, identique, et une digraphie montre l'immobilité diaphragmatique signant la paralysie phrénique, mais l'absence d'insuffisance respiratoire clinique fait surseoir à la trachéotomie.

Le 17 Juillet un début de récupération motrice s'est amorcé, la malade va bien et on autorise le retour à Valence où elle sera suivie par son mari en clinique. Là, avec l'aide de la kinésithérapie journalière, la récupération motrice se poursuit très lentement mais progressivement pour aboutir au début de l'année 1964 à une restitution ad integrum après 18 mois d'évolution. Actuellement Mme G... est en parfaite santé et a repris une vie tout à fait normale.

Résumé et commentaires :

Voilà une observation où il est particulièrement évident que les grossesses ne peuvent être considérées comme un facteur déclenchant. Par contre, il a suffi d'une anesthésie barbiturique pour faire apparaître une poussée grave avec paralysie chez cette porphyrique dont l'affection était restée jusque là cliniquement latente.

OBSERVATION N° 7

Mlle A... Sarah devenue Mme B... depuis Mai 1964, était une porphyrie aiguë intermittente diagnostiquée en 1962 à l'âge de 25 ans dans le service du Professeur TRAEGER où elle fut suivie jusqu'à son mariage en 1964. Nous avons pu, grâce aux renseignements que nous a communiqués son médecin, le Docteur KATZMAN, reconstituer la fin de son observation.

Les antécédents héréditaires et collatéraux ne nous apprennent rien de particulier.

L'anamnèse personnelle :

Est également très sobre. Puberté normale, cycle régulier mais dysménorrhée peut-être en rapport avec une petite rétroposition utérine. Le seul fait notable est une sensibilité particulière à l'exposition solaire depuis quelques années.

L'histoire actuelle :

A débuté brutalement le 16 Avril 1962 par un syndrome douloureux abdominal intense avec vomissements incessants, constipation durant depuis plusieurs jours, sub-ictère des conjonctives et émission d'urines foncées qui font orienter cette malade dans le service de néphrologie du Professeur TRAEGER à l'Hôpital de l'Antiquaille.

A l'entrée la malade est prostrée, l'état général est précaire, la température à 37°8, l'examen clinique est entièrement négatif.

Une cytochimie urinaire est normale.

Dans les jours suivants son admission, l'aggravation des douleurs abdominales, prédominantes dans la fosse iliaque droite, l'apparition d'une hyperesthésie de la fosse iliaque droite font craindre une appendicite et la malade passe dans le service de chirurgie du Docteur SOUSTELLE.

Le 20 Avril 1962 ablation d'un appendice sain qui ne peut expliquer les douleurs abdominales. Celles-ci d'ailleurs persistent.

La malade repasse dans le service du Professeur TRAEGER où, devant la négativité de toutes les investigations rénales, on évoque une porphyrie en raison de la notion d'érythèmes solaires fréquents,

de douleurs abdominales
et de l'émission des urines foncées.

Mais, la crise est passée, les urines sont normales et le dosage des porphyrines fait le 25 avril ne montre qu'une dizaine de microgrammes par 24 heures de coproporphyrines. Devant l'absence de récides, la malade est rendue à sa famille.

Début juin, elle est revue à la consultation à la suite de quelques douleurs abdominales mais, on ne peut avoir que quelques cm³ d'urines de couleur normale dans lesquelles on met en évidence la présence de quelques centaines de microgrammes de coproporphyrines par litre. La quantité insuffisante ne permet pas de faire de plus ample investigations.

La malade est mise au NICOBION, et une lettre est faite à son médecin pour l'informer des résultats des examens et des précautions à prendre dans l'utilisation de certaines thérapeutiques.

Au mois d'Octobre 1962, elle revient à la consultation. Elle n'a pas représenté de crise et il n'y a plus de porphyrinurie.

Depuis et jusqu'à son mariage elle n'en présentera pas d'autres. La dernière consultation est du 1^{er} juillet 1964, elle est en début de grossesse et ne présente aucun trouble.

Son médecin la fait suivre pendant cette grossesse par le Professeur NOTTER. Celle-ci se déroule normalement et la malade accouche le 25 Janvier 1965, un peu prématurément au début de son neuvième mois d'une fille de 2.470 grammes qui crie aussitôt.

Le travail a duré 5 heures 45 et l'expulsion 35 minutes. Pour toute thérapeutique Mme B... n'a reçue que du BUSCOPAN en début de dilatation, et une injection intra-musculaire de METHERGIN, au dégagement des épaules

Actuellement Mme B... et son enfant sont en parfaite santé. Elle n'a jamais représenté de crise ni d'urine rouges.

Résumé et commentaires :

Dans cette observation, il n'a pas été possible de mettre en évidence de porphyrinurie massive, comme dans les précédentes. Cela ne permet évidem-

ment pas de réfuter le diagnostic surtout quand on sait qu'il a été fait par Monsieur le Professeur TRAEGER qui est, sans nul doute, l'un des plus compétents en matière de porphyrie.

Cependant, cela rend peut-être cette observation un peu moins démonstrative que ne l'étaient certaines de celles qui ont précédées quand à l'action non aggravante de la grossesse.

OBSERVATION N° 8

Mme C... Yvette a 30 ans.

Peu de choses dans ses antécédents héréditaires et collatéraux :

Père et mère en bonne santé.

Elle a deux frères, notons que l'un deux s'est suicidé.

L'anamnèse personnelle :

Nous révèle une adolescence troublée par un comportement névropathique qui s'affirmera par la suite comme nous le verrons.

Mariée en 1955.

— première grossesse en 1956 sans ennui, elle accouche le 26 Juillet 1956, spontanément à terme d'un enfant de sexe masculin qui crie immédiatement.

— deuxième grossesse en 1958, elle aussi normale, qui se termine le 27 Août 1958, par la naissance d'une fille.

Ces deux enfants sont en bonne santé.

— en 1960, débute une troisième grossesse qui se termine au troisième mois par un avortement sur lequel nous n'avons pu avoir plus de précisions.

L'histoire actuelle :

Débute à la fin de cette année 1960, par une crise douloureuse abdominale avec vomissements, constipation et sub-ictère qui motivent son admission le 4 Janvier 1961 dans le service du Professeur LEVRAT à l'Hôpital Edouard-Herriot. Mais la malade ne s'y plaint pas et sort trois jours après en signant une décharge. Les quelques examens pratiqués pendant cette brève hospitalisation ont été négatifs.

Elle se rend alors dans sa famille à Genève, et là elle présente une nouvelle crise douloureuse qui régresse rapidement, mais persistent des céphalées, des vertiges, une insomnie, qui inquiètent son entourage. On la mène alors en consultation chez le Professeur DE MORSIER qui la considère comme une névropathe et prescrit : Librium et Taractan, traitement qui semble l'améliorer.

A Genève toujours, et peu après elle aurait subi une intervention abdominale sur laquelle nous n'avons pas de précisions.

Au début du mois de Février 1962, alors qu'elle était revenue à Lyon depuis quelques temps déjà, elle présente une nouvelle crise avec douleurs abdominales et petits troubles névrotiques ; au lieu de consulter à Lyon, elle préfère retourner à Genève, revoir le Professeur DE MORSIER. Quelques jours plus tard, on la retrouve à Lyon, hospitalisée dans le service du Professeur RAVAUULT à l'Hôpital Edouard-Herriot.

Elle se plaint toujours de douleurs abdominales mais aussi de paresthésies diffuses sur tout le corps.

L'examen clinique reste entièrement négatif et, l'agitation de cette malade alternant avec des phases dépressives au cours desquelles elle parle de se suicider, la fait considérer comme une pithiatique.

Elle est mise à un traitement sédatif et envoyée à la Clinique « Mon Repos » à la fin de ce même mois de Février.

Là, on entreprend une cure de sommeil avec : Phénergan, Imenoctal et Eunoctal. Le lendemain la température est à 39°, la malade présente des troubles sphinctériens, en particulier une rétention d'urines. Et c'est en la sondant que l'on est frappé par la couleur rouge sombre des urines. La recherche de la porphyrinurie affirme le diagnostic en montrant une Uroporphyrines à 32.000 microgr./litre 85 % d'Isomères III. Coproporphyrines 369 microgr./ litre.

Malgré l'interruption des barbituriques la malade reste prostrée, l'état général s'aggrave très rapidement, début mars elle présente une abolition de tous les réflexes ostéo-tendineux, sauf les achilléens.

Le 5 mars, les urines redeviennent normales à l'émission mais se colorent rapidement à la lumière.

Le 7 mars 1962 décès brutal à 14 h. 30.

Résumé et commentaires :

Dans cette dernière observation, la prédominance des troubles psychiatriques a conduit cette malade jusqu'à la cure de sommeil.

Et s'il est évident que les barbituriques ont aggravés cette ultime poussée, on ne voit pas que les deux grossesses aient eu la moindre influence néfaste.

Quand à l'avortement, il est entouré de trop de mystère pour que l'on puisse déduire la moindre conclusion sur sa cause.

RÉCAPITULATION

Ces 8 observations de porphyrie aiguë intermittente totalisent 16 grossesses qui se répartissent ainsi :

	Nombre total de grossesses	Nbre de grossesses troublées	Date des troubles	Facteur aggravant associé à la grossesse	Nbre de grossesses	
					Avant les premiers signes cliniques de porphyrie	Après les premiers signes de porphyrie
I Mme D	3	1	1 mois	Quinine	2	0
II Mme C	1	0			0	1
III Mlle F	1	1	7 mois		Grossesse contemporaine du diagnostic	
IV Mme Do	3	1	3 mois		1	1
V Mme M	1	0			0	1
VI Mme G	3	0			3	0
VII Mme B	1	0			0	1
VIII Mme C	2 1 Avt	0			0	2
TOTAL	16	3			6	6

Il apparaît donc que sur 16 grossesses,

- 14 ont été à terme
- 1 s'est terminée prématurément au début du 9^e mois.
- 1 a été interrompue au 3^e mois par un avortement dont on ignore tout.

Sur les quinze grossesses restantes :

- 3 seulement ont coïncidé avec un accident de porphyrie, et encore, l'un deux est survenu le lendemain de la prise de quinine.
- les 12 autres ont évolué normalement.

Six d'entre elles se sont déroulées avant les premières manifestations cliniques de la maladie.

Et les six autres ont eu lieu après les premiers signes cliniques de l'affection.

Rappelons avant de terminer ce bilan, que ne sont pas incluses dans ce tableau les 8 grossesses qui ont évoluées chez la grand-mère de Jacqueline F... (Observation n° 3) car, nous n'avons pu recueillir de renseignements précis à leur sujet, sinon qu'elles ont été à terme.

TROISIÈME PARTIE

CHAPITRE I. — INFLUENCE DE LA GROSSESSE SUR L'ÉVOLUTION DE LA PORPHYRIE AIGUE INTERMITTENTE

CHAPITRE II. — INFLUENCE DE LA PORPHYRIE SUR LA GROSSESSE.

CHAPITRE III. — LE DIAGNOSTIC DE LA PORPHYRIE AU COURS DE LA GROSSESSE.

CHAPITRE IV. — CONDUITE A TENIR CHEZ UNE PORPHYRIQUE ENCEINTE.

CHAPITRE PREMIER

INFLUENCE DE LA GROSSESSE SUR L'ÉVOLUTION DE LA PORPHYRIE AIGUE INTERMITTENTE

Avant d'aborder cette étude il convient de souligner deux propositions :

— La première est que, pour parler avec certitude de l'influence d'un phénomène sur un autre, encore faut-il que tous deux soient simples, parfaitement définis, et qu'un seul de leur paramètre varie à la fois.

Ici, nous sommes bien loin de remplir ces conditions :

— la grossesse cause, une multitude de variations qu'il est impossible de dissocier,

— la porphyrie est une maladie encore bien mystérieuse et imparfaitement connue.

— La deuxième est que, si l'on veut généraliser les conclusions que peuvent suggérer l'inter-action de ces deux phénomènes, encore faut-il être certain que ceux-ci soient rigoureusement identiques à eux-mêmes partout où on les rencontre.

Et là, nous sommes très loin de remplir ces conditions, car,

— non seulement toutes les grossesses ne sont pas superposables chez toutes les femmes,

— mais encore, la porphyrie aiguë intermittente est loin d'être univoque, tant dans ses symptômes, que son évolution, et son pronostic.

Il est donc évident qu'il est impossible d'émettre une absolue certitude sur l'influence de la grossesse dans l'évolution de la porphyrie aiguë intermittente.

Aussi ne faut-il pas s'étonner de la divergence d'opinion des auteurs sur ce sujet.

Nous avons vu, au cours de l'historique, que la majorité d'entre eux pense que la grossesse aggrave la porphyrie en faisant apparaître ou en intensifiant la symptomatologie des crises, entraînant ainsi une mortalité particulièrement élevée chez les porphyriques enceintes. GUYOT (38) dans sa thèse nous parle de 60 % de décès chez la primipare et de 40 à 45 % chez la multipare.

Certains sont du même avis mais font remarquer que parfois la grossesse n'est pas seule en cause, DEAN (34) pense que les barbituriques sont en partie responsables des accidents graves qui ne seraient peut-être pas apparus si la grossesse avait été le seul facteur « déclenchant ».

— en faveur de ces opinions pessimistes, toutes fondées sur des observations cliniques irréfutables de porphyrie aggravée par la grossesse, plaident encore

— des faits presque expérimentaux de crises de porphyrie déclenchées par l'administration de ces mêmes hormones qui inondent l'organisme au cours de la grossesse. Ainsi :

— pour les œstrogènes, VELLAND (24) les a administré, sous forme d'Ethinyl-œstradiol, à 7 porphyriques (cinq femmes, deux hommes) et a observé, chez six d'entre eux, des nausées, vomissements, et une augmentation de l'élimination urinaire des précurseurs, porphobilinogène et acide delta-aminolévulinique. La septième qui avait reçu en association Ethinyl-œstradiol et Médroxyprogestérone, présentait une exagération de sa porphyrie.

— la progestérone semble également aggraver ces malades, LEVI (13) rapporte l'observation d'une de ses malades qui faisait des crises de porphyrie chaque fois que celle-ci était présente dans son cycle, quel que soit son origine endo ou exogène, alors qu'elle ne présentait pas de crises, lorsque la progestérone était absente, soit du fait d'un cycle anovulatoire, soit lorsqu'il s'agissait de règles de privation après une période d'administration d'œstrogènes.

— la gonadotrophines enfin elles aussi ont été accusées de déclencher des crises (gonadotrophines chorioniques), DURON (30).

Il semblait donc logique d'admettre que si chacune de ces hormones pouvait aggraver la porphyrie, à fortiori leur réunion au cours de la grossesse ne pouvait être rien moins que catastrophique sur l'évolution de cette maladie.

Cependant, nous avons noté également, que certains auteurs, en minorité certes, avaient fait part d'observations cliniques tout aussi irréfutables que les précédentes, où la grossesse n'avait pas eu d'effets défavorables sur l'évolution de la porphyrie (DRUST et KREMBS, 36), et d'autres (O'DWYER, 37) allaient jusqu'à penser que la grossesse pouvait avoir un effet favorable sur cette maladie.

— outre ces divergences purement cliniques, les faits expérimentaux eux non plus, n'étaient pas unanimes : en effet,

— si VELLAND a montré l'effet néfaste de l'Ethinyl-œstradiol, on a vu que LEVI pour montrer celui de la progestérone avait eu des résultats opposés à ceux de VELLAND, puisque lui supprimait les crises de porphyrie en administrant des œstrogènes au cours du cycle.

— si ce même VELLAND a observé une aggravation chez une de ses malades avec une association œstroprogestative, HEAGER (31) a obtenu exactement l'inverse en soumettant une de ses malades à la'ssociation Ethinyl-œstradiol-Norethystérone. Après lui, PERLROTH (27) cite trois cas où, de telles associations utilisées à titre contraceptif par voie buccale ont fait cesser les crises de porphyrie.

Aussi l'influence aggravante de la grossesse, qu'il pouvait être logique de suspecter après la première partie de ce chapitre, nous semble beaucoup moins évidente après cette deuxième partie.

En fait, il nous semble que la mauvaise réputation de la grossesse dans la porphyrie résulte d'une généralisation peut-être un peu hâtive et critiquable, de faits d'observations qui eux échappent à cette critique. En effet, c'est très souvent que l'on retrouve dans la Littérature une opinion défavorable émise à propos d'un cas et généralisée par la suite sur la foi des autres publications. Or, nous avons vu que si ces publications sont rares, nous les devons presque toutes à la survenue d'accidents de porphyrie au cours d'une grossesse, et non pas à l'avènement d'une grossesse chez une porphyrique.

Le résultat de notre enquête nous a montré

— d'une part, que sur quinze grossesses survenues chez de telle malades, trois seulement avaient été troublées par l'appari-

tion d'une poussée de porphyrie aiguë, dont une au moins semble imputable à la prise de Quinine.

— d'autre part, de ces trois crises, aucune n'a été très grave, aucune ne s'est accompagnée de paralysie, aucune n'a menacé le pronostic vital.

— Enfin, toutes trois ont été de courte durée, ont régressé spontanément, ne se sont pas reproduites alors que la grossesse continuait d'évoluer. Et si vraiment la grossesse avait été la cause du déclenchement de ces crises, on ne voit pas pourquoi celles-ci auraient régressé alors que la cause, elle, était toujours présente. On ne voit pas non plus pourquoi, trois grossesses seulement auraient été troublées sur quinze.

Aussi, sommes-nous tout à fait de l'avis de WHITTAKER et WHITEHEAD (33) lorsqu'ils disent, que « la mauvaise réputation de la grossesse chez les porphyriques est probablement due à la coïncidence de l'âge de la plus grande fréquence des crises de porphyrie aiguë intermittente avec l'âge de la plus grande fertilité ».

Nous résumerons notre façon de penser ainsi :

— le fait que la porphyrie, maladie héréditaire, transmise sur le mode dominant, et frappant surtout la jeune femme, soit encore observée de nos jours avec une fréquence qui ne semble pas décroître, nous avait suggérer l'idée que la grossesse n'était peut-être pas aussi grave chez ces malades que ne pouvaient le laisser prévoir les seules observations publiées.

— ces publications, bien qu'elles rapportent presque toutes des accidents au cours de la grossesse, par leur petit nombre, nous semblaient plus souligner le caractère exceptionnel de ces accidents que l'effet réellement aggravant de la grossesse : ce que nous avons tenté de vérifier par une enquête.

— les résultats de celle-ci semblent bien confirmer notre impression :

— d'une part, il ne semble pas que la grossesse ait une influence réellement néfaste sur l'évolution de la porphyrie aiguë intermittente, et il est fort probable que les crises survenant au cours de la grossesse ne soient que de simples coïncidences.

— d'autre part, il ne semble pas que l'on puisse parler d'une gravité particulière des crises survenant au cours de la grossesse quand on sait qu'en dehors de toute grossesse elles peuvent être tout aussi graves et même mortelles.

CHAPITRE II

INFLUENCE DE LA PORPHYRIE SUR L'ÉVOLUTION DE LA GROSSESSE ET SUR LE FOETUS

Ici encore, il n'est possible d'émettre que des suppositions, peut-être hautement probables mais non certaines. Qu'il nous suffise de rappeler

— qu'un grand nombre d'avortements spontanés, isolés ou à répétition, restent inexplicables malgré les techniques d'investigations les plus modernes.

— que de nombreuses dysgravidies albuminuriques, hypertensives, et même éclamptiques apparaissent sans que l'on puisse en déceler la cause exacte.

— et qu'enfin, de nos jours encore, certaines morts fœtales in utéro gardent leur mystère, si loin que l'on aille dans les recherches.

Aussi, faudra-t-il être très prudent pour impliquer la porphyrie dans le déterminisme de tels accidents quand ils surviennent chez des porphyriques non en crise.

Cependant il est dans la littérature certaines observations très troublantes, et il faut rappeler ici celle de KEHOE (12) : cette jeune femme qui de ses sept grossesses n'en mena qu'une à terme, la première, au cours de laquelle elle fit sa première crise de porphyrie, les six autres furent toutes interrompues par un avortement au cours d'une crise de porphyrie.

Voici qui semble grever très lourdement le pronostic obstétrical chez la porphyrique. Pourtant, on a vu que de nombreuses grossesses sont allées à terme chez ces malades. Nous-mêmes n'avons observé qu'un avortement sur 16 grossesses et encore ne sachant

rien de lui, est-il difficile de le mettre sur le compte de la porphyrie.

Dans la littérature, si, à plusieurs reprises sont signalés des avortements spontanés il semble bien que certains d'entre eux ne soient pas en relation certaine avec la porphyrie :

— soit qu'ils aient eu lieu en dehors de toute poussée de l'affection,

— soit que l'on retrouve d'autres facteurs plus plausibles à leur origine. Telle la ventriculographie que l'on fit à cette malade de NIELSON R.P. et NIELSON D.R. (54) à la recherche d'une lésion cérébrale, l'avortement se produisit le lendemain et la mort peu après.

Telle encore la grande multiparité chez cette malade de MAZZA (53) qui sur 13 grossesses eut 4 avortements, ou chez celle de DRUST et KREMBS qui avait eu 11 grossesses.

À notre connaissance, l'observation de KEHOE reste unique, et c'est la seule qui eut pu être démonstrative si nous l'avions retrouvée à plusieurs reprises.

Nous pensons donc que ce rôle néfaste de la porphyrie sur la grossesse ne peut être formellement retenu. Mais, il y a place ici à de nombreuses controverses que seule pourrait trancher une vaste étude statistique de l'avortement chez la porphyrique.

Outre ces avortements, nous avons déjà signalé certaines publications de dysgravidies et même d'éclampsies au cours de la grossesse.

COLEMAN (9) fut l'un des premiers à rapporter, la survenue chez une porphyrique, 5 jours après une poussée, de convulsions avec hypertension à 17/12 mais sans protéinurie et en début de grossesse, de sorte qu'il ne semble pas possible, ici, de parler d'éclampsie, d'autant que l'hypertension comme les céphalées, les douleurs épigastriques, et les crises convulsives font partie intégrante du tableau clinique de la poussée de porphyrie aiguë.

Pourtant, GRUBSCHMIDT (11), SATTRAN (41), TRICOMI (42) citent tous des néphropathies certaines observées chez ces malades.

CAPENATAKIS (55) rapporte l'observation d'un état pré-éclamptique avec uroporphyrinurie importante.

ZILLIAKUS et KALHIO (56) citent l'histoire de cette deuxième geste de 27 ans dont la première grossesse fut interrompue au troisième mois par un avortement thérapeutique au cours d'une crise de porphyrie. Pour sa deuxième grossesse, malgré une nouvelle crise, elle refusa l'avortement thérapeutique et tous les signes régressèrent spontanément. Mais au septième mois, elle présente un éclampsisme avec céphalées, nausées, vomissements, barre épigastrique, tension à 21/12, albuminurie à 1 gramme/litre et enfin crise convulsive. Elle reçoit : Largactil, Dolosal, Opiacés, perfusion d'hypotenseurs qui ne parviennent pas à améliorer son état. On pratique une césarienne. L'enfant vécu malgré sa grande prématurité mais la mère succomba et l'autopsie ne put objectiver de lésions spécifiques au niveau du système nerveux.

Dans toutes ces observations, il est souvent difficile de faire la part de ce qui revient à la symptomatologie purement porphyrique et de ce qui appartient à une néphropathie certaine.

Ici, nous pensons qu'il est dans le domaine des choses possibles qu'une crise de porphyrie fasse le lit d'une néphropathie gravidique puisque l'atteinte rénale est fréquemment rencontrée au cours de ces crises, comme nous l'apprend la thèse de notre ami le Docteur Gérard PEYREFITTE (52) sur la porphyrie aiguë intermittente,

« il existe une perturbation fonctionnelle de la filtration glomérulaire, que l'on attribue à des phénomènes angio-spastiques »...

« il existe souvent, une oligurie extrême, 200 cm³ par 24 heures, une hyperazotémie, une albuminurie et cylindrurie ».

Dès lors, la crise de porphyrie nous apparaît comme le terrain idéal pour favoriser la survenue d'une néphropathie gravidique.

Mais, si elles ne font pas de crises au cours de leur grossesse, il ne semble pas que les porphyriques soient plus exposées que les autres, au risque de la néphropathie gravidique, à l'appui de cette opinion nous rappellerons que la malade de notre observation N° 1 avait présenté une glomérulonéphrite post-scarlatineuse avec albuminurie persistant plusieurs années, qu'elle avait présenté ultérieurement deux nouveaux épisodes de glomérulonéphrite aiguë. Elle n'a pas présenté de crise de porphyrie en fin de grossesse et ne fit pas de néphropathie gravidique.

Le pronostic foetal est, pour certains très lourdement grevé (GUYOT)

- « par la fréquence des avortements spontanés
- par les avortements thérapeutiques que l'on est amené à pratiquer
- par la mortalité maternelle au cours de ses grossesses
- par la nécessité fréquente d'extraire l'enfant par césarienne avant terme, donnant ainsi naissance à de grands prématurés. »

Nous ne partageons pas entièrement cet avis,

— nous avons montré que l'on ne dispose d'aucun argument valable pour juger de la fréquence des avortements spontanés chez ces porphyriques.

— nous verrons que l'avortement thérapeutique, loin d'avoir toujours un retentissement bénéfique sur l'état maternel, et il s'en faut, ne nous semble pas être indiqué en cas de porphyrie.

— quant à la césarienne avant terme, si elle peut se discuter tant que l'on est persuadé de l'effet néfaste de la grossesse sur la porphyrie, elle ne peut même plus s'envisager dès que l'on se met à douter de cet effet.

Aussi pensons-nous que, si le pronostic foetal est ici légèrement moins bon qu'ailleurs du fait du risque toujours possible de la mort maternelle au cours d'une crise, il ne nous semble pas du tout catastrophique, et d'ailleurs dans nos observations, tous les enfants sont nés vivants et viables même dans les trois cas où une crise a coïncidé avec la grossesse.

Il reste évidemment le risque de la transmission héréditaire de la maladie à cet enfant, et à ce propos, il faut distinguer

— la porphyrie maladie qui ne se manifestera qu'ultérieurement.

— de la « porphyrie passive » que peuvent présenter tous ces enfants », même non porteurs de la tare, et qui se manifeste par une élimination de porphyrines d'origine maternelle, soit qu'elles aient traversé la barrière placentaire en fin de grossesse, soit qu'elles lui proviennent du lait maternel.

Cette « porphyrie passive » n'a, pour lui, pas la moindre gravité.

En résumé :

Il ne semble pas que la grossesse ait un effet néfaste certain sur la porphyrie aiguë intermittente.

Par contre, il est possible, qu'une crise de porphyrie fasse le lit d'une néphropathie gravidique en fin de grossesse.

Le pronostic foetal ne nous paraît pas fortement compromis, du moins si l'on s'abstient de certaines manœuvres à visées thérapeutiques comme l'avortement ou la césarienne avant terme dont l'effet est bien plus souvent néfaste que bénéfique, non seulement au foetus mais encore à la mère.

CHAPITRE III

DIAGNOSTIC DE LA PORPHYRIE AIGUE INTERMITTENTE AU COURS DE LA GROSSESSE

Tout au long des pages précédentes, nous avons montré la multiplicité des diagnostics que pouvait évoquer les nombreux visages d'une crise de porphyrie.

Chez une femme enceinte qui souffre de l'abdomen, il est bien rare, que l'on suspecte d'emblée la porphyrie.

— sauf si celle-ci est antérieurement connue, dès lors il n'y a plus de problème.

— par contre, lorsque la première crise survient au cours de la grossesse, si théoriquement le tableau de la porphyrie, avec ses antécédents héréditaires, ses douleurs abdominales, ses petits troubles psychiatriques, et ses urines foncées, est si caractéristique « qu'il suffise d'y penser » pour en faire le diagnostic, l'expérience prouve que, sur le plan pratique, c'est sûrement là, un des diagnostics les plus difficiles que l'on puisse rencontrer en pathologie courante, et à fortiori en pathologie obstétricale.

Qu'il suffise, pour nous en convaincre, de feuilleter la littérature ; presque tous les auteurs, même les plus éminents, reconnaissent s'être trompés, n'avoir redressé le diagnostic qu'après une laparotomie blanche, ou, devant les effets paradoxalement aggravants d'une thérapeutique sédative.

Parmi les erreurs les plus fréquemment rencontrées au cours de la grossesse, il faut citer,

— dans les premiers mois : la grossesse extra-utérine ou la torsion de kyste de l'ovaire. C'était le cas de notre observation

N° 1, c'était aussi celui de la malade de COLEMAN (9) qui fut opérée pour GEU, c'était encore, le cas de celle de HETZEL, de celle de WHITTAKER et WHITEHEAD (33), de celle de O'DWYER (37), de NIELSON R.P. et NIELSON pour ne rapporter que les principales publications.

— en fin de grossesse par contre, c'est souvent une affection rénale que l'on suspecte et l'on parle de pyélite comme dans notre observation N° 3, de lithiase urétérale comme chez une des malades des NIELSON (54) qui subit une exploration chirurgicale qui ne put objectiver de lithiase. On rencontre assez fréquemment aussi le diagnostic de néphropathie, d'éclampsie, d'hématome rétro-placentaire.

Et la liste est encore longue, à côté de ces diagnostics de pathologie gynécologique et obstétricale qui viennent tout naturellement en premier à l'esprit en cours de grossesse, on rencontre dans la littérature à peu près toutes les affections médicales ou chirurgicales de l'abdomen alors qu'il ne s'agissait que d'une crise de porphyrie. Enfin, on retrouve aussi fréquemment nos porphyriques sous l'étiquette de psychose gravidopuerpérale.

En voilà assez pour persuader tout le monde de l'extrême difficulté de ce diagnostic, car on n'y pense pas ou alors on y pense qu'après, une intervention, ou un traitement symptomatique sans résultat.

Aussi, nous croyons qu'il n'est pas exagéré de dire que le seul moyen pratique qui puisse réellement être efficace pour éviter de telles erreurs dont on connaît la gravité chez de telles malades est de faire entrer le dosage systématique de la porphyrinurie

— dans le bilan pré-opératoire de toute laparotomie exploratrice

— et dans tous les bilans étiologiques des psychoses gravidopuerpérales et des néphropathies gravidiques.

CHAPITRE IV

CONDUITE A TENIR CHEZ UNE PORPHYRIQUE ENCEINTE

Elle découle de tout ce qui précède et consiste surtout à ne pas leur nuire.

Si la porphyrie est antérieurement connue, la malade est habituellement suivie à une consultation hospitalière, son médecin est averti des mesures prophylactiques à observer chez elle, elles ont parfois un « traitement de fond » à base d'acide adénosine 5 monophosphoriques qui, s'il n'a pas l'activité certaine et constante d'un traitement étiologique a au moins le mérite de ne pas les aggraver. En début de grossesse et durant toute celle-ci on ne fera que continuer les mesures prises jusque-là et pour le reste il semble que l'attitude la plus sage est de surveiller ces malades et autant que faire se peut, d'observer chez elles la paix thérapeutique la plus complète.

Cette attitude nous a permis dans les observation N^{os} 2 et 7 de voir se dérouler la grossesse sans que la moindre menace de crise de porphyrie ne se manifeste.

Si une crise survient au cours de la grossesse, le plus difficile nous l'avons vu, est d'affirmer le diagnostic si celui-ci n'a pas encore été posé. Ensuite, il semble qu'il faille rechercher toutes les étiologies possibles, en particulier médicamenteuses avant d'accuser la grossesse. Très souvent, la suppression de telles thérapeutiques suffit à entraîner une régression parfois spectaculaire de la symptomatologie comme chez une des malades des NIEL-

SON ou encore chez celle de SATTRAN, de DURET COSYNS (57) et quelques autres encore.

De toutes façons, il faudra traiter ces femmes comme des porphyriques sans se soucier de leur grossesse, en luttant contre les douleurs par du Largactil, contre les troubles métaboliques occasionnés par les vomissements et surtout surveiller la fonction respiratoire et à la moindre suspicion de paralysie les faire hospitaliser d'urgence dans un centre de réanimation respiratoire.

Parfois cependant, devant la persistance ou l'aggravation des symptômes, certains ont été amenés à interrompre la grossesse.

— soit par un avortement thérapeutique,

— soit par une césarienne avant terme, souvent complétée par une stérilisation chirurgicale.

Une telle attitude ne pouvait se concevoir qu'autant que l'on était persuadé du rôle aggravant de la grossesse.

Nous avons montré, que la grossesse ne pouvait être considéré comme un facteur aggravant certain de la porphyrie, dès lors, de telles interventions nous paraissent à rejeter, d'ailleurs les faits relatés dans la littérature ne sont absolument pas persuasifs de l'efficacité de telles méthodes :

Sur 9 exemples d'avortements thérapeutiques que nous avons retrouvés, les résultats sont catastrophiques, que l'on en juge :

— 1°) la malade de WEISS (6) est morte de paralysie respiratoire.

— 2°) celle de NIELSEN (10) après quelques jours d'amélioration, présente une recrudescence de sa porphyrie avec troubles psychiques et paralysie qui néanmoins régressèrent en trois mois.

— 3°-4°-5°) chez les trois malades de DEAN (28) la première présente des paralysies après l'avortement, la deuxième fut améliorée, la troisième délira et resta quadriplégique plusieurs mois.

— 6°) MARKOVITZ (58) rapporte le cas d'une de ses malades qui, passagèrement améliorée après l'avortement thérapeutique décéda subitement peu après.

— 7°) la malade de REIDENBERG et FARBER (59) mourut également.

— 8°) celle de DRUST et KREMBB (36) ne fut ni aggravée ni améliorée.

— 9°) enfin celle de CADERAS de KERLEAU a été améliorée.

Sur 9 avortements thérapeutiques il y eut :

trois morts

trois aggravations

un résultat indifférent

deux améliorations durables.

Un tel bilan ne peut que nous rendre très réservé sur la pratique de tels avortements thérapeutiques quand on connaît la fréquence des améliorations spontanées et parfois spectaculaires que l'on observe lorsque la grossesse continue (nos observations N^{os} 1 et 3). Aussi, nous semble-t-il que la porphyrie aiguë intermittente loin d'être une indication de l'avortement thérapeutique, paraît être une contre-indication presque formelle.

Quant à la césarienne avant terme, si on ne peut la rejeter d'une façon aussi formelle que l'avortement, il nous semble qu'elle ne peut se discuter que devant une atteinte gravissime de la mère, avec paralysie respiratoire qui rend l'accouchement impossible par les voies naturelles, ou encore devant des signes certains de souffrance fœtale. Car tout comme pour l'avortement, la césarienne, si elle fut quelques fois suivie d'amélioration, a aussi à son actif des aggravations et même des morts maternelles (ZILLIAKUS, 56).

Il est donc bien préférable de ne pas intervenir et de laisser ces malades accoucher normalement. Il faudra être très avare de médications au cours de celui-ci tout au plus peut-on se permettre quelques antispasmodiques dont on est sûr qu'ils ne peuvent avoir d'effets nocifs : notre malade n° 2 a reçu de la spasmalgine et n° 7 du Buscopan.

Si une difficulté mécanique quelconque survient, il est bien évident qu'il faudra avoir recours aux manœuvres obstétricales classiques et, si pour celle-ci on envisage une anesthésie, on aura recours aux anesthésiques gazeux : éther, Halothan, Méthoxyphen-thrane ou encore aux anesthésiques intra-veineux non barbituriques, tels les anesthésiques stéroïdes, dont on pourra compléter

l'action en les associant aux curarisants, et à la Pethidine (LEONARD, 60).

Au sujet du gamma-OH, et de l'Epontol que l'on utilise très volontiers actuellement dans les services obstétricaux, ils ne semblent pas avoir encore fait l'objet d'études particulières chez les porphyriques, aussi nous semble-t-il sage de s'en abstenir chez ces malades, jusqu'à ce que l'absence d'un éventuel effet aggravant soit prouvé.

Après l'accouchement, le nouveau-né ne présente aucun risque particulier et la « porphyrie passive » qu'il peut présenter n'est qu'un épiphénomène sans la moindre gravité. Aussi, malgré le passage des porphyrines dans le lait maternel, il n'y a aucune raison de contre-indiquer l'allaitement chez ces malades si l'état maternel le permet.

Enfin, certains ont préconisé d'éviter la survenue de nouvelles grossesses chez les porphyriques :

- soit par stérilisation chirurgicale si on intervient par voie haute au cours de la grossesse,
- soit par une méthode contraceptive, orale ou locale.

Nous ne partageons pas du tout cet avis.

On a vu dans nos observations, des grossesses se déroulées tout à fait normalement alors qu'une crise de porphyrie s'était manifestée au cours d'une grossesse précédente, nous avons retrouvé des exemples analogues dans la littérature. La survenue d'une crise au cours de la grossesse ne permet absolument pas de prévoir qu'elle se reproduira lors d'une grossesse ultérieure, en sorte que, pas plus que l'avortement thérapeutique, la stérilisation chirurgicale n'est indiquée ici.

Quant aux méthodes contraceptives si on est amené à les prescrire chez une porphyrique ce sera pour une toute autre cause que pour la porphyrie. Si l'on se décide à utiliser les progestatifs, nous avons vu les effets tantôt aggravants, tantôt bénéfiques de ceux-ci, si bien qu'il nous semble prudent de n'entreprendre de tels traitements sur ces malades qu'au cours d'une hospitalisation où l'on pourra surveiller très étroitement l'évolution de la porphyrie.

CONCLUSIONS

Notre enquête lyonnaise, forcément incomplète parce que certaines observations nous ont échappé, en particulier celles qui furent hospitalisées dans le service chirurgical d'urgence et dans les services de psychiatrie, nous a cependant permis de réunir 8 observations d'association grossesses et porphyrie totalisant 15 grossesses dont trois seulement furent troublées.

Ces résultats nous inclinent à penser que les crises de porphyrie aiguë intermittente survenant au cours de la grossesse sont rares, et le faible nombre des publications nous confirme dans cette idée.

Il est fort probable que cette association ne soit que pure coïncidence.

Lorsqu'elles se manifestent au cours de la grossesse, les poussées de porphyrie aiguë intermittent sont souvent spontanément résolutive alors que la grossesse continue. Et, il nous semble probable que l'on ne puisse accuser la grossesse d'aggraver la porphyrie dont on connaît déjà la gravité en dehors de toute grossesse.

Inversement, la porphyrie aiguë intermittente ne nous a pas paru capable de compromettre l'évolution d'une grossesse, tout au plus peut-on penser qu'une crise survenant en fin de grossesse pourrait favoriser l'installation d'une néphropathie gravidique par les perturbations rénales fréquentes au cours de ces crises.

Le pronostic foetal nous semble tout aussi bon chez la porphyrique que chez la femme normale si ce n'est, le risque toujours possible du décès maternel au cours d'une crise, et celui plus lointain de l'extériorisation de la tare transmise.

Toute la difficulté de la conduite à tenir réside dans l'établissement du diagnostic et comme l'expérience prouve que l'on n'y pense jamais, il nous semblerait souhaitable d'inclure la recherche systématique de la porphyrinurie

— dans tous les bilans pré-opératoires pour laparotomie exploratrice,

— dans tous les bilans des néphropathies gravidiques et des éclampsies,

— enfin dans tous les bilans étiologiques des psychoses gravido-puerpérales.

Le diagnostic fait, l'essentiel de la thérapeutique est de s'abstenir de toutes interventions ou médications susceptibles d'aggraver ces malades et, de les traiter exactement comme on le ferait en dehors de la grossesse.

Enfin, l'avortement thérapeutique nous apparaît ici, non seulement illogique mais encore dangereux, et il nous semble bien que la crise de porphyrie constitue une contre-indication presque formelle d'interrompre la grossesse.

La césarienne avant terme ne nous semble pouvoir être conçue que comme une manœuvre de sauvetage de l'enfant, mais rarement de la mère.

Enfin, la stérilisation chirurgicale, ne paraît pas plus justifiée que l'avortement thérapeutique.

VU, le Doyen :
J.F. CIER.

Le Président de la Thèse,
H. PIGEAUD.

Vu et permis d'imprimer
LYON, le 23 Novembre 1966

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,
P. LOUIS.

BIBLIOGRAPHIE

1. EPPLE V.H. — Acute intermittierende porphyrie und gravidität. Gubustsl Frauenh. Jul. 1959, 18-7, p. 605-613.
2. MONRO T.K. — A further note on hoematoporphyrinuria not due to Sulphonal. Q. J. Med. Oxf., 4, 33, 1910.
3. BOSTROEM A. — Über toxisch bedingte aufsteigende Lähmung mit Hämatoporphyrurie. Kschr. ge. Neurol. u. Psychiatr., Originalien, 56, 181, 1920.
4. GUNTHER H. — Die Bedeutung der. Hämatoporphyrine in physiologie and pathologie. Erg. Allg. Path., 20, 1, 608, 1922.
5. WALDENSTRÖM J. — Studien uber Porphyrurie. Acta médica Scandinavia. Supp. 82, 1, 254, 1937.
6. WEISS H. — Zür Kenntnis der porphyrinkrankheiten. Deut. Arch. Klin. Med., 149, 255, 1925.
7. PALMER H.W. — Acase of accute idopatic hématoporphyrinia with accute ascending paralysis. Int. Med. 13, B, 1500, 1940.
8. NESBITT S. — Accute porphyria J. Am. M. Ass., 124, 286, 1944.
9. COLEMAN R.R. — Accute porphyria. J. South. Carolina M: Ass., 44, 117, 1948.
10. NIELSEN S.S. — Graviditesttoxikose og porfyri. Nord. med., 44, 1178, 1950.
11. GRUBSCHMIDT H.A. — A case of accute porhyria : remissions induced, with procaïne intra-venously. California M. 72, 243, 1950.
12. KEHOE E.L., NEWMAN S. et CHANDLER B.F. — Accute porphyria a problem in medical diagnostisis. US. Armed. Forces. M. J., 4, 1119, 1953.
13. LEVIT E.J., NODINE J.H. et PERLOFF W.H. — Progesterone Induced porphyria, A. M. J. Med., 22, 831, 1957.
14. JAMAIN B., PESTEL M. et GUYOT P. — Porphyrurie aiguë intermittente et grossesse. Bul. Féd. Franç. Soc. Gyn. Obst., 18, 1, 12-19, 1966.
15. PIGEAUD H., TRAEGER S. et NEUMAN E. — Une observation de grossesse chez une femme atteinte de porphyrie aiguë. Bul. Féd. Soc. Gyn. Obst. Franç., 12, 1, 73-74, 1960.

16. CADERAS de KERLEAU J., DURAND G., VIALA J.L. et BEAUME F. — Porphyrurie et grossesse à propos de deux cas. *Bul. Féd. Soc. Obst. Franç.*, 14, 54, 7, 1962.
17. LACOME M., LELORIER G. et BARRIER J. — Porphyrurie aiguë intermittente et absorption d'Apiol. *Bul. Féd. Soc. Gyn. Obst. Franç.*, 278-281, 1954.
18. LABADIE R. — Porphyrine. - Porphyrinurie et « porphyrie ». *La Revue du praticien*, 15, 1, p. 69-83, Janvier 1965.
19. Conférence Internationale sur les porphyries Captown. Septembre 1963. Résumé par A. GAJDOS. *Dans presse médicale*, 71, 54, 2689, 1963.
20. BOUCHERRAT M. — Les porphyries, contribution à l'étude qualitative et quantitative des Isomères I et III de l'uroporphyrine. Thèse pharmacie, Lyon, 1965.
21. MALLIEN R. et RODIER I. — Manuel de biochimie pratique. Maloine, éd., Paris, 1961.
22. CASTAIGNE P., BAMBIER J., BRUNET P. et DEVOISE C. — Le test de charge en glycocolle au cours des porphyries aiguës intermittentes. *Bul. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 115, N° 13, 1145-1149, 1964.
23. TSCHUDY D.P. — Biochemical. Lesion in porphyrio. *Journ. Am. Med. Assoc.*, 191, N° 9, 718-730, 1965.
24. WELLAND F.H., HELLMAN E.S., GADDIS E.M., COLLINS A., HUNTER G.W. et TSCHUDY. — Factor affecting the excretion of porphyrines precursors by patients with accute intermittente porphyria. The effect of ethinyl œstradiol. *Métabolisme* 13, 251-258, 1964.
25. WETTERBERG L. — Oral contraceptive and accute intermittente porphyria. *The Lancet* II, 1178-1179, 1965.
26. RIMINGTON C. et De MATTEIS F. — Oral contraceptive and accute intermittente porphyria. *The Lancet* I, 270, 1965.
27. PERLROTH M.G., MARVER H.S. et TESCHUDY D. — Oral contraceptive and accute porphyria. *J.A.M.A.*, 194, 10, 1037-1042, 1965.
28. DEAN G. — Oral contraceptive in porphyria variegata. *S. af. med. J.* 39/13, 278-280, 1965.
29. JEANSONNE W.O., MILLER H.J. et MULLE J.G. — *Obst. and Gyn.* 25/4, 513-514, 1965.
30. DURON. — Porphyrurie aiguë intermittente. Thèse méd., Marseille, 1962.

31. HEAGER-ARONSEN B. — S. Af. Journ. Lab. Clin. Med., 9, 288, 1963.
32. VINE S., SHAFFER H.M., PAULEY G. et MRGOLIS E.J. — A review of the relation schips-between porphyria and pregnancy and presentation of a case. Ann. int. med., 47, 834, 1957.
33. WEITAKER J.R.F. et WHITEHEAD T.P. — Accute and latente porphyria. Lancet 270, 547. 1956.
34. DEAN G. — Porphyria Brit. Med. Journ. de 1291-1294, 1953.
35. MILLER M.M. — La grossesse et les porphyries. Thèse Méd. Genève, n° 2723, 1961.
36. DRUST et KREMBS — Porphyris ans pregnancy. J.A. M.A. 160-165, 1956.
37. O'DWYER J.P. — Accute idiopathic porphyris complicating pregnancy. J. Obst. Gyn. Brit. Empire, 62-437, 1965.
38. GUYOT P. — Thèse Méd., Paris, n° 587, 1965.
39. CREYSSEL R. — Métabolisme de l'hémoglobine-Cahiers médicaux Lyonnais 38-2, 147-154, Février 1962.
40. RAWLINGS G.E. — Porphyris and pregancy. Brit. M.J. 1, 549, 1950.
41. SATTRAN J. et WYNNAEK J. — Porfyrie V. Prubehu tehotenskagestosy (porphyrie au cours d'une néphropathie gravidique). CESK. Gyn. 23, 324, 1958.
42. TRICOMI V. et BAUM H. — Accute intermittente porphyria and Pregancy. Obst. Gyn. Survey, 13, 307, 1958.
43. GAJDOS A. — Résumé de la conférence de Captown-Pressse médicale. 71, 54, 2689, 1963.
44. BONDUELL M. et GUILLARD A. — Manifestations neurologiques des porphyries Enc. Méd. Chir. 17, 035.
45. BONDUELL M. — La forme clinique de poplyradiculonévrite des porphyries aiguës intermittentes-Pronostics, séquelles. Bull. et Mém. Soc. Paris, 115, 1115-124, 1964.
46. GARCIN R. — Porphyries aiguës. Bull. Méd. Soc., Paris, 115, 1089-1105, 1964.
47. GARCIN R. et LAPRESLE J. — Manifestations nerveuses des porphyries Sem. Hop. Paris 26, 65, 3404-3422, 1950.
48. GAJDOS A. et GAJDOS-TOROK. — Le traitement de porphyries humaines et expérimentales par l'acide adénosine 5 monophosphorique. Thérapie 1962,17-233,

- 49 KISS C. et SZEMERE P. — Normal Prognancy and parturition of a patient wit accute intermittent porphyris. Z.B.L. Gynak, 87-32, 1111-1118, 1965.
- 50 ROTHMAN P.E. — Hématoporphyrinuria Am. J. od Diseases of Children. 32, 219-225, 1925.
- 51 BAUER E. — Akute porphyrie im kindesalter. Annale paediatric. 160, 193-207, 1943.
- 52 PEYREFITTE G. — La porphyrie aiguë intermittente état actuel de la question. Thèse Méd. Lyon, n° 119, 1965.
- 53 MAZZA U., CRAVARIO A., FIORINA L., PRATO V. — Rapporti ad interferranza tra porfiria gravidanza. minerva Medica, Vol. 55, 9, 3967-3972, 1964.
- 54 NIELSON R.P. et NIELSON D.R. — Porphyria complicated by Pregnancy West Journ. of Surg. 66, 133-149, 1958.
55. CAPENATAKIS N., LEWIS G.C. et WENTZ. — Accute intermittent porphyria and Pregnancy. Am. J. Obs. Gyn., 90, 6, 827, 1964.
56. ZILLIAKUS H. et KALHIO H. — Accute intermittent porphyria and Pregnancy. Acta. Obst. Gyn. Scand. XVI, 4, 316-320, 1962.
57. DURET-GOSYNS et DURET R.L. — Etude psychiatrique de la porphyrie essentielle. An. psychol. Par., 117, II, 193, 1959.
58. MARKOVITZ M. — Accute intermittent porphyria. Areport of five case and a review of litterature. An. int. M., 41. 1170, 1954.
59. REIDENBERG L. et FARBER H.I. — Accute intermittent porphyria complicated by pregnancy. Am. J. Obst., 69, 879, 1955.
60. LEONARD J.M. — Porphyrie et anesthésie. Anesthésie-analgésie, 21, 303-308, 1964.
61. SASAKI H. — Six cases of accute porphyria occuring during pregnancy and menstruation. Clin. All-Round (Osaka) 14/5, 984-988, 1965.
62. BLOCH B. — Porphyria variegata associated with pregnancy. J. Obst. Gyn. Brit. CWL TH. 72/3, 391-396, 1965.
63. TWEEDIE J.A. et MATTOX J.H. — Accute intermittent porphyria and eclampsia. Obst. and Gyn. 25/4, 493-494, 1965.
64. HUBER F.B. — Porphyrie et grossesse. Schweiz. med. Weschr., 25, 818-824, Juin 1966.
65. FREEDMAN A., YEAGLEY J.D. et BROOKS J.B. — Accute porphyria with improvement during and following pregnancy. Ann. Int. Med., 36, 1111, 1952.

.....

